

POEMS 증후군 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

주승재 · 강윤구 · 방영주 · 최성재 · 김병국 · 김노경

병리학교실

지 제 근 · 김 혈 우

신경과학교실

이 광 우

피부과학교실

조 광 현

서 론

1968년 Fukase¹⁾이 형질세포종 환자에서 다발성 신경병, 여성형 유방, 간비대, 피부의 착색 및 비후, 말초 부종 등이 동반된 예를 보고한 이래 이와 유사한 증후군이 주로 일본에서 발표되기 시작하였다. 이외의 임상상으로는 비장비대, 림프선의 종창, 당뇨병, 무월경, 음위(impotence) 등이 있다. Bardwick²⁾은 상기 임상상들의 약자를 따서 POEMS(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-component, Skin changes) 증후군이라고 기술하였다. 이외에 Takatsuki³⁾씨 증후군, Crow-Fukase⁴⁾씨 증후군으로 불리기도 하는데 지금까지 160여예가 보고되었다. 저자들은 최근 POEMS 증후군으로 진단받은 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 우○호, 남자, 39세.

주 소 : 하지근 쇠약 및 동통.

현병력 : 입원 1년전 부터 전신쇠약감, 양견갑통, 양하지통 및 전신부종 등이 생겨서 6개월전 타병원에 입원하였었는데, 골반 X선상 장골에 골경화성 병변이 있어 골생검을 시행하였으나, 확실한 진단을 얻지 못하였다. 심낭 천자술을 시행하여 약 150cc 가량의 심낭액을 뽑았고, 고칼륨혈증이 발견되었다. 이후 특별한 치료없이 지내다가 하지동통이 심해지고 하지근 쇠약, 복수, 음위 등이 생겨 1986년 10월 본원에 입원하였다.

기왕력, 가정력 및 사회력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 입원시 혈압 120/70 mmHg, 체온 36.9°C, 맥박수 124회/분, 호흡수 18회/분 이었고, 결막은 약간 창백해 보였으며, 안저검사시 양안에 울혈유두가 있었다. 경부정맥의 울혈은 없었으며, 간은 우측 늑골하에서 2횡지 촉진되었고, 비장은 좌측 늑골하 3cm 촉진되었다. 복수와 하지부종이 있었으며, 흉부전면, 배부, 양측 맥와부위에서 홍반성 구진이 관찰되었다. 신경학적 검사상 두개신경은 정상이었고, 양측 상지와 하지에서 운동 신경의 부전이 관찰되었는데, 근위부에서 더 심했고, 대칭적으로 마비되었으며, 통증 감각과 진동 감각이 감소되어 있었는데, 후자의 감소가 더 심하였다. 건반사는 거의 없었으며, 소뇌기능은 정상이었다.

검사 소견 : 경도의 빈혈, 단백뇨, 고질소혈증, 저칼슘혈증, 고인산염혈증, 혈청 alkaline phosphatase의 상승, 고칼륨혈증, 혈청 IgG의 상승 등이 있었고, 혈청 M

接 受 : 87年 7月 22日

단백, Bence-Jones 단백뇨는 없었다(Table 1). 혈청 PTH-C-terminal은 감소되어 있었다(Table 2). 골 X 선 검사상 골경화성 병변이 장골, 요추, 양측 견갑골, 우측 2번째, 4번째, 좌측 4번째 늑골에서 발견되었으나(Fig. 1), 두개골은 정상이었다. 골 scan상 양측 어깨, 양측 무릎, 우측 천장골 관절에 방사능 섭취가 증가되어 있었다. 심에코검사에서 심낭 삼출액이 관찰되었고, 신

경전달속도 검사에서는 좌측 정중신경과 척골신경, 양측 후경골신경과 비골신경에서 운동신경전달속도와 감각신경전달속도가 감소되어 있었고, F파가 지연되고, 말단 잠복기가 연장되어 있어서 심한 말초 신경병의 소견을 보여주고 있었다.

타병원에서 시행했던 골수 생검 slide를 검토한바 정상 골수 조직의 소실과 더불어 심한 결절성 형질세포 침

Table 1. Laboratory Findings

	At the 1st Adm (Oct. 1986)	At the 2nd Adm (Jan. 1987)
Peripheral blood		
Hemoglobin	10.7gm/dl	8.7gm/dl
WBC	4700/mm ³	2900/mm ³
Platelet	420000/mm ³	267000/mm ³
Reticulocyte	0.8%	
ESR (Westergren)	55mm/hour	55mm/hour
Urinalysis		
Protien	1 +	-
Sugar	-	-
Sediment	Normal	Normal
Bence-Jones protein	-	-
Blood chemistry		
Calcium	7.5 mg/dl	6.9 mg/dl
Phosphorous	5.0 mg/dl	5.7 mg/dl
BUN	42 mg/dl	43 mg/dl
Creatinine	2.4 mg/dl	2.0 mg/dl
Total protein	7.0 gm/dl	6.6 gm/dl
Albumin	3.9 gm/dl	3.5 gm/dl
Alkaline phosphatase	145 IU/l	220 IU/l
Sodium	131 mEq/l	136 mEq/l
Potassium	6.0 mEq/l	6.5 mEq/l
Chloride	108 mEq/l	105 mEq/l
24 hour urine chemistry		
Total amount	1850 cc	1800 cc
Sodium		180 mEq/day
Potassium		25.3 mEq/day
Protein	555 mg/day	
Creatinine	888 mg/day	700 mg/day
Creatinine clearance	41.5 ml/min	31 ml/min
Serum immunoglobulin		
IgG (408 - 1788 mg/dl) *	2040 mg/dl	1760 mg/dl
IgA (64 - 544 mg/dl)	241 mg/dl	220 mg/dl
IgM (49 - 355 mg/dl)	192 mg/dl	217 mg/dl
Serum protein electrophoresis		
M protein	-	-

* Normal range

윤을 나타내었는데, 이것으로 말미암아 골재는 부분적으로 파괴되어 있었다. 형질세포는 그 크기가 비슷하였으나, 종종 큰것이 섞여 있었고, 핵은 편재되어 있으면서 호산성 세포질을 가지고 있었다. 형질세포군 사이에는 그 크기가 큰, 그리고 풍부하고도 포말성 세포질을 가지는 조직구가 산재하였다. 이상의 조건을 골수의 형질세포종에 부합하였다(Fig. 2). 후상방 장골극상돌기에서 얻은 골수 천자액 검사에서 형질세포수는 증가하지 않았다. 피

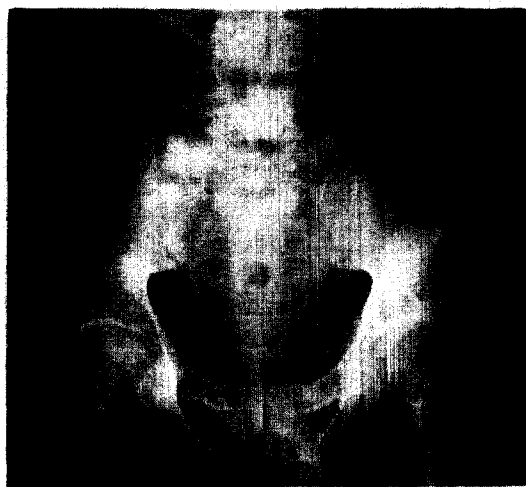


Fig. 1. Multiple osteosclerotic bone lesions in the pelvic bone.

Table 2. Endocrinologic Findings (At the 2nd Adm)

	Normal
Oral glucose tolerance test	
Thyroid function test	
T3 Bead uptake	22.8% (23 - 34%)*
T3 RIA	58 ng/dl (100 - 220 ng/dl)
T4	4.3 µg/dl (6.6 - 13.8 µg/dl)
TSH	16.7 µU/dl (1 - 8 µU/dl)
Free T4	0.62 ng/dl (0.8 - 2.3 ng/dl)
Prolactin	67 ng/dl (0 - 25 ng/dl)
LH	33.0 mIU/ml (2 - 20 mIU/ml)
FSH	35.0 mIU/ml (2 - 10 mIU/ml)
Testosterone	0.25 ng/ml
PTH-C-terminal	200 pg/ml** (500 - 1500 pg/ml)
Plasma renin activity	0.6 ng/ml/hr (1 - 2.5 ng/ml/hr)
Aldosterone	< 50 pg/ml (40 - 102 pg/ml)

* Normal range

** At the 1st adm

부 병변에서 시행한 생검조직은 혈관내피세포의 초점성 내지 결절성 증식이 현저하였는데 이들은 주로 확대된 소정맥 내지 모세혈관강내로 자라서 혈관내피세포의 증식 (proliferating endotheliosis)을 나타내었다(Fig. 3).

Table 3. Clinical Manifestations of POEMS Syndrome *

	Nakaniski et al ¹⁸⁾	Our case
Male/Female	2/1	Male
Mean age at onset	46	39
Polyneuropathy		
Peripheral neuropathy	100%	+
Papilledema	62%	+
Increased CSF protein	97%	?
Organomegaly		
Hepatomegaly	82%	+
Splenomegaly	39%	+
Lymphadenopathy	65%	-
Endocrinopathy		
Gynecomastia	68%	-
Impotence	78%	+
Amenorrhea	68%	-
Glucose intolerance	28%	-
Hypothyroidism	36%	+
Hypoparathyroidism	-	+
M-component		
Marrow plasma cells	67%	-
Serum M-protein	75%	-
Bone lesion (Sclerotic and/or osteolytic)	54%	+
Bence-Jones proteinuria	11%	-
Skin changes		
Hyperpigmentation	93%	-
Hypertrichosis	81%	-
Thickening	77%	-
Angioma	26%	-
Proliferative endotheliosis	-	+
Other features		
Peripheral edema	91%	+
Ascites	62%	+
Pleural or pericardial effusion	30%	+
Hyperhidrosis	66%	-
Finger clubbing	56%	-
Slight fever	70%	-

* Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-component, and Skin changes

** From ref 16

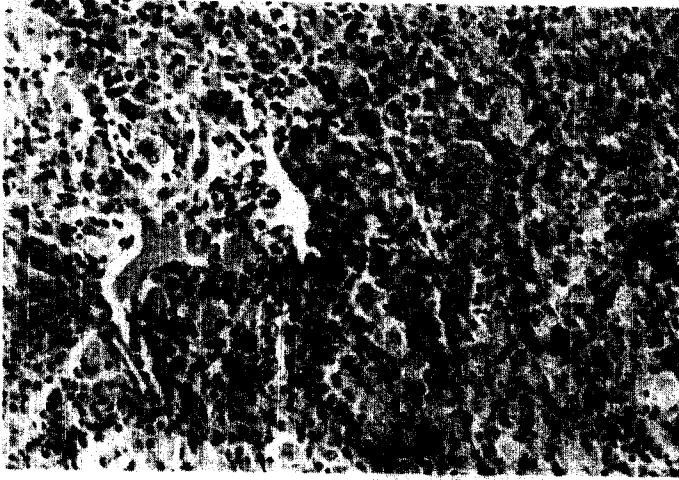


Fig. 2. Photomicrograph of plasmacytoma of the bone marrow, showing monotonous infiltration of plasma cells. Scattered histiocytic infiltration is also seen. (H&E, x100).



Fig. 3. Skin biopsy specimen showing proliferative endothelial cells, partly filling dilated vessels in dermis. (H&E, x100).

것으로 진단하여 M₂ protocol에 따른 항암요법을 시행한 후 퇴원시켰다. 퇴원후 하지동통과 근력약화가 심화되고, 애성, 연하곤란, 음식물의 흡인이 생겨서 2개월후 재입원 하였다.

재입원시 안저검사상 양안의 울혈유두, 간비대, 비장비대, 복수, 흉부전면과 배부의 흉반성 구진 등은 큰 차이없이 계속 관찰되었고, 좌측 성대마비, 최토반사의 감소가 있었고, 사지에서 grade II-III/V 정도의 운동신경 부전이 있었는데 하지에서 더 심하였고, 근위축이 있었다. 통증감각과 온도감각은 어느 정도 유지되어 있는 반면에 위치감각, 진동감각을 심하게 감소되어 있었으며, 사지의 건반사는 없었다.

검사 소견은 Table 1,2와 같다. 내분비 기능 검사를 시행하였는데, 갑상선 기능 저하증, 고 prolactin 혈중, 원발성 생식선 기능 저하증, 부갑상선 기능 저하증 등이 관찰되었다. 복부 전산화 단층검사상 간비대, 비장비대의 특이한 소견은 없었으며, 방사성 림프선 조영술은 정상이었다. 비복신경 생검조직은 간질성 섬유화와 더불어 다수의 digestion chamber를 보였다. 그러나, 피사나 혈관염의 소견은 나타나지 않았다. 수초의 탈실과 더불어 축삭의 부분적 손상, 그리고 대단핵구의 침윤도 있었다. 유전분의 침착은 없었다. 환자는 다시 mephalan, prednisolone으로 치료를 받으며 퇴원하였다.

임상경과 및 치료 : 상기의 소견으로 형질세포종에 다발성 신경병, 간장 및 비장의 비대, 피부 병변이 수반된

고 찰

1956년 Crow⁹⁾가 골수종 환자에서 말초 신경염과 피부에 전반적인 착색이 있음을 보고한 후, 다발성 신경병, 피부 착색 및 비후, 사지의 부종, 복수, 늑막 삼출액, 갑비대, 비장비대, 림프선종창, 울혈유두, 뇌척수액의 단백량 증가, 당뇨병, 남자에서 여성형 유방과 음위, 여자에서 무월경 등이 형질세포병변과 동반되어 나타날 수 있음이 1968년 부터 일본에서 보고되기 시작하였고^{1,4-8)}, 이후 서구에서도 보고되어^{9-17,28)} 일본에만 국한된 질병이 아니라는 것을 인지하였다. 이 독특한 증후군은 중추신경계와 말초 신경계, 외피, 내분비계, 근골격계, 망상세포계, 면역조혈계의 이상을 나타내는데, 이 증후군의 병태생리학적 기전은 불분명하다. Nakanishi¹⁸⁾은 일본에서 발표된 102예를 분석하였는데, 남녀 비율은 2:1이고 평균 연령은 46세(범위, 27~80세)였으며, 40세 이하가 25%였다.

다발성 골수종, 고립성 골수종, 골경화성 골수종과 이 증후군의 관계는 불분명하지만, 골경화성 골수종 환자의 반수에서 다발성 신경병이 관찰되고, POEMS 증후군 개개의 임상상은 이 중 13~37%에서 동반되었다⁵⁾. Kelly¹³⁾도 골경화성 골수종과 다발성 신경병이 있는 환자의 20%에서 POEMS 증후군이 동반됨을 보고하였다. 이 증후군의 55~68%에서 X선 검사시 골병변이 발견되며, 이 중 88%에서 골경화성 병변, 혹은 골경화성과 골연화성이 혼합된 병변을 보인다^{16,18)}. 본 예에서는 골경화성 병변이 장골, 요추, 양측 견갑골, 늑골에서 관찰되었다. 혈청 M단백은 65~75%에서 관찰되는데, IgG가 55%, IgA가 45%였고, light chain은 95%가 λ type이고, 5%만이 κ type이었다. Bence-Jones 단백질은 8%에서만 관찰되고, 65%에서 골수의 형질세포가 전반적으로 증가한다^{16,18)}. 본 예에서 혈청 M단백, Bence-Jones 단백질, 전반적인 골수내의 형질세포 증가는 없었다.

초기증상은 주로 말초 신경병에 의한 것인데, 감각운동신경의 이상이 흔하며, 원위부를 대칭적으로 침범하기 시작해서 점차 진행하면 근위부까지 침범한다. 감각소실보다는 운동능력저하가 더 심하며 울혈유두가 있고, 두개신경은 대개 손상받지 않는다. 다발성 신경병이 골경화성 골수종과 자주 연관되어 생긴다는 것은 이미 잘 알려진 사실로서^{3,5,19-39)}, 전체 다발성 골수종에서 골경화

성 골수종이 차지하는 비율은 약 2~3%이지만^{20,31)}, 이 중 50%에서 다발성 신경병이 동반된다^{29,30)}. 반면에 전형적인 다발성 골수종 환자에서는 3~5% 미만에서 다발성 신경병이 동반된다^{13,34,35)}. 다발성 신경병의 증상으로는 하지에 따끔거리는 동통이 가장 먼저 생기며, 촉각, 진동감각, 위치감각이 없어지고, 온도감각은 드물게 손상된다. 이후 운동신경부전이 생기고 건반사가 없어진다. 신경전달속도 검사시 운동신경과 감각신경의 전달속도가 현저히 느려지고, 자극에 대한 전기적 반응이 저하된다^{13,18,28,29,31)}. 신경조직검사에서는 크고 작은 수초성 신경섬유가 변형되고, 그 숫자가 감소하며 비수초성 신경섬유는 비교적 잘 유지되는 것을 관찰할 수 있다. 뇌척수액 검사시 세포수 증가는 드문 반면(7%), 단백은 97%에서 증가한다^{5,13,18,28,29,31)}. 본 예에서 양측 상지와 하지의 운동신경이 대칭적으로 손상되었고, 위치감각과 진동감각이 감소하였으며, 울혈유두가 관찰되었다. 신경전달속도 검사상 운동신경과 감각신경의 전달속도가 현저히 떨어져 있었으며, 비복신경생검상 수초의 탈실과 축삭의 부분적인 손상, 대단핵구의 침윤이 있었다. 이외도 최토반사가 감소되고, 연하곤란, 좌측 성대마비가 있어서, 좌측 반회후두신경의 손상 혹은 압박이 있음을 시사하였다. 형질세포병변에서 다발성 신경병이 동반되는 원인은 확실치 않으나, Latov²⁷⁾은 paraprotein에 의한 혈청의 과점성도, 종양의 직접적인 침윤, 유전분의 침착, 대사성 혹은 면역성 인자 등을 제시 하였다. 본 예에서 혈청의 paraprotein, 종양세포의 침윤, 유전분의 침착은 관찰되지 않았다. POEMS 증후군에서 당뇨병이 동반될 수 있으므로 당뇨병성 신경병과 감별해야 하는데, 본 예에서 당뇨병은 없었다.

POEMS 증후군의 내분비 이상으로는 무월경, 음위, 여성형 유방, 조모증 등과 같은 생식선 기능저하와 당뇨병이 있고, 이외에도 갑상선 기능저하, 고 prolactin 혈증이 있다. 내분비선 이상뿐만 아니라 타액선과 같은 외분비선의 장애도 동반될 수 있다³⁶⁾. 본 예에서 testosterone치가 감소되고, LH, FSH치가 증가되고 있어서 원발성 생식선 기능저하가 있음을 알 수 있었고, 갑상선 기능이 저하되어 있었다. 고 prolactin 혈증이 있었고, 당뇨병은 없었다. 고 prolactin 혈증이 생식선 기능저하를 초래할 수 있으나^{37,38)}, 이 경우 혈청 FSH, LH치가 감소하고, prolactin 억제제 정상으로 되는데, 본 예는 고 prolactin 혈증에 의한 생식선 기능저하보다 원

발성 생식선 기능저하로 생각하는 것이 타당하다. 신기능 저하시 부갑상선 hormone의 혈중 농도는 초기에 상승한다³⁹⁾. 또한 신기능 저하 환자에서는 저칼슘혈증에 대한 부갑상선 hormone의 증가가 정상인에서보다 현저하다⁴⁰⁾. 본예에서 혈청 칼슘이 감소되고, 인산염이 증가되어 있는 반면에 혈청 부갑상선 hormone치는 감소되어 있어서, 신기능 저하에도 불구하고 부갑상선 기능저하증이 있음을 알 수 있는데⁴¹⁾, POEMS 증후군에서 이러한 예는 아직 보고된 바 없다.

피부 병변으로는 피부의 착색 및 비후, 과모발증, 혈관종 등이 있다. 본예에서는 흉부, 배부, 액와 부위에서 홍반성 구진이 관찰되었고, 피부생검 조직 소견상 혈관 내피세포의 초점성 내지 결절성 증식이 있는 것이 특이한 소견이다. Trentham등⁹⁾의 예와 같은 혈관주위의 림파구 침윤은 관찰되지 않았다.

간비대는 57~82%, 비장비대는 38~46%, 림프선의 종창은 62~69%에서 관찰된다^{16,18)}. 간조직 검사 소견은 대개 정상이나 간혹 간세포의 결절 재생성 증식이 발견되기도 한다¹⁶⁾. 이외의 임상 소견으로는 복수, 부종, 늑막삼출액, 심낭삼출액, 곤봉상 수지, 다혈구혈증, 혈액 응고장애 등이 있다. Table 3은 POEMS 증후군의 임상 소견과 본예의 임상상을 나열한 것이다.

다발성 골수종 환자의 55%에서 BUN 30 mg/dl 이상이거나 creatinine 1.5 mg/dl 이상인 신부전이 있고, 부검시는 50%에서 신장 침범이 있다^{42,43)}. 말초 신경병이 있는 형질세포종 환자에서는 44%에서 신부전이 동반된다²⁸⁾. 신 단위 용적이 감소하면 남아 있는 콩팥을 통한 칼륨의 배설이 증가하여 신사구체 여과율이 심하게 저하되기 전에는 절대적인 칼륨 배설량은 변하지 않게 된다⁴⁴⁾. 따라서 만성 신부전 환자에서 고칼륨혈증이 생기는 경우에는 체액 용적 감소, 산증, 칼륨염이나 칼륨을 축적시키는 이뇨제의 복용, 신기능의 급격한 저하 등이 있으며, 위와 같은 인자들이 없이 고칼륨혈증이 생길지는 선택적인 aldosterone 결핍, 혹은 고칼륨혈증 원위 신세관 산증의 가능성을 생각해야 한다^{45,46)}. 다발성 골수종 환자에서 근위 신세관 산증, 원위 신세관 산증이 생길 수 있음이 보고되었고^{47,48)}, Mehta등⁴⁹⁾은 신세관 산증이 없이 혈청 renin과 aldosterone치가 감소하고, 고칼륨혈증이 생기고, 칼륨의 fractional excretion이 감소된 예를 보고하였다. 본예에서 고칼륨혈증이 지속되었는데, 혈장 renin 활성도와 혈청 aldosterone치가 낮았

고(Table 2), 칼륨의 fractional excretion도 8.7%로서 신부전 정도에 비하여 낮았다⁴⁵⁾. 따라서, hyporeninemic hypoaldosteronism, 고칼륨혈증, 칼륨의 fractional excretion의 감소가 있었지만, 염화암모늄 부하 검사 등을 시행하지 않아서 원위 신세관 산증이 같이 동반되어 있는지는 확인하지 못하였다.

Nakanishi등¹⁸⁾은 prednisolone, cyclophosphamide를 투여하여 신경병 등의 증상이 호전됨을 관찰하였다. 고립성 골병변의 경우는 방사선 치료와 더불어 prednisolone을 투여하고, 골수의 형질세포종의 경우는 이를 제거하여 일시적인 증상 완화의 효과가 있었다. 이외에 prednisolone과 azathioprine³¹⁾, prednisolone과 mephalan을 투여하기도 하며³²⁾, 혈장만출법을 시도하기도 한다³²⁾. 대개의 환자들은 심부전으로 사망하며 처음 증상이 생긴후 평균 33개월(범위, 6개월~7년)을 생존한다¹⁸⁾.

결 론

저자들은 전신쇠약감, 양견갑통, 하지동통, 하지근쇠약, 음위, 애성, 연하곤란, 음식물의 흡인 등을 호소하는 환자에게서 말초 신경병, 울혈유두, 간비대, 비장비대, 원발성 생식선 기능저하, 고 prolaction 혈증, 갑상선 기능저하증, 부갑상선 기능저하증, 골경화성 병변 및 골병변 부위의 골수생검상 형질세포종, 피부의 홍반성 구진 및 이의 생검상 혈관내피세포의 증식, 하지부종, 복수, 심낭삼출액 등을 관찰하여 POEMS 증후군으로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

— Abstract —

A Case of POEMS Syndrome

Seung Jae Joo, M.D., Yoon Koo Kang, M.D.

Yung Jue Bang, M.D., Sung Jae Choi, M.D.

Byoung Kook Kim, M.D. and Noe Kyung Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of
Medicine, Seoul National University*

Je Geun Chi, M.D. and Chul Woo Kim, M.D.

Department of Pathology

Kwang Woo Lee, M.D.

Department of Neurology

Kwang Hyun Cho, M.D.

Department of Dermatology

POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-component, and Skin changes) syndrome, also called as Takatsuki syndrome or Crow-Fukase syndrome, is a multisystemic syndrome that encompasses progressive peripheral neuropathy, papilledema, increased CSF protein, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy, diabetes mellitus, gynecomastia and impotence, amenorrhea, hypothyroidism, osteosclerotic bone lesion, plasma cell dyscrasia, and thickening, hyperpigmentation and hypertrichosis of the skin.

Recently, we experienced a 39-year-old male who had been suffered from generalized weakness, both shoulder pain, leg pain, weakness of the lower extremities, impotence, hoarseness, dysphagia, and aspiration of food. He had various signs such as peripheral neuropathy, papilledema, hepatomegaly, splenomegaly, primary gonadal failure, hyperprolactinemia, hypothyroidism, hypoparathyroidism, osteosclerotic bone lesions, and plasmacytoma by bone biopsy, erythematous papules of the skin proven to be proliferating endotheliosis by biopsy, leg edema, ascites and pericardial effusion.

He also had hyperkalemia, decreased fractional excretion of potassium and hyporeninemic hypoaldosteronism.

Key Words: POEMS syndrome

REFERENCES

- 1) Shimpo S, Nishitani H, Tsunematsu T, Fukase M: *Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances (Jpn). Nippon Rinsho* 26:2444-2456, 1968
- 2) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL: *Plasma cell dysplasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. Medicine* 59:311-322, 1980
- 3) Crow RS: *Peripheral neuritis in myelomatosis. Brit Med J* 2:802-804, 1956
- 4) Imawari M, Akatsuka N, Ishibashi M, Beppu H, Suzuki H, Yoshitoshi Y: *Syndrome of plasma cell dyscrasia, polyneuropathy, and endocrine disturbances. Ann Int Med* 81:490-493, 1974
- 5) Iwashita H, Ohnishi A, Asada M, Kanazawa Y, Kuroiwa Y: *Polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema, and hypertrichosis in localized osteosclerotic myeloma. Neurology* 27:675-681, 1977
- 6) Akihama T, Miura A, Shibata A: *A case of plasma cell dyscrasia associated with polyneuropathy and hormonal disturbance (Jpn). Rinsho Ketsueki* 16:749-756, 1975
- 7) Tamura S, Kurokawa I, Moriyama Y, Saito H: *A case of plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorders (Jpn). Rinsho Ketsueki* 19:1365-1371, 1978
- 8) Kimura H, Scishishima T, Tanaka T, Matsuda S, Akisuki T, Yoshida H, Uchida T, Kariyone S: *A case of IgAx type extramedullary plasmacytoma associated with polyneuropathy and other various symptoms (Jpn). Rinsho Ketsueki* 20:768-776, 1979
- 9) Trentham DE, Masi AT, Marker HW: *Polyneuropathy and anasarca: Evidence for a new connective tissue syndrome and vasculopathic contribution. Ann Int Med* 84:271-274, 1976
- 10) Meshkinpour H, Myung CG, Kramer S: *A unique multisystemic syndrome of unknown origin. Arch Int Med* 137:1719-1721, 1977
- 11) Waldenström JG, Adner A, Gydell K, Zettervall O: *Osteosclerotic "plasmacytoma" with polyneuropathy, hypertrichosis, and diabetes. Acta Med Scand* 203:297-303, 1978
- 12) Moya-Mir MS, Martin-Martin F, Barbadillo R, Cuervas-Mons V, Martin-Jimenez T, Sanchez-Miro

- I: *Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and dermato-endocrine alterations. Postgrad Med J* 56:427-430, 1980
- 13) Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM, O' Brien PC, Dyck PJ: *The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. Neurology* 31:24-31, 1981
 - 14) Resnick D, Greenway GD, Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman DR: *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: The POEMS syndrome. Radiology* 140:17-22, 1981
 - 15) Morrow JS, Schaefer EJ, Huston DP, Rosen SW: *POEMS syndrome: Studies in a patient with an IgG x M protein but no polyneuropathy. Arch Int Med* 142:1231-1234, 1982
 - 16) Zea-Mendoza AC, Alonso-Ruiz A, Garcia-Vadillo A, Moreno-Caparrós A, Beltian-Gutierrez J: *POEMS syndrome with polyneuropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. Arth and Rheum* 27:1053-1057, 1984
 - 17) Hyman BT, Westrick MA: *Multiple myeloma with polyneuropathy and coagulopathy, Arch Int Med* 146:993-994, 1986
 - 18) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y: *The Crow-Fukase syndrome. A study of 102 cases in Japan. Neurology* 34:712-720, 1984
 - 19) Odelberg-Johnson O: *Osteosclerotic changes in myelomatosis. Acta Radiol Scand* 52:139-144, 1959
 - 20) Evison G and Evans KT: *Bone sclerosis in multiple myeloma. Br J Radiol* 40:81-89, 1967
 - 21) Morley JB, Schwieger AC: *The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. J Neurol Neurosurg Psychia* 30:432-441, 1967
 - 22) Lowbeer L: *Multiple myeloma with osteosclerosis. Am J Clin Pathol* 52:757, 1969
 - 23) Mangalik A, Veliath AJ: *Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Cancer* 28:1040-1050, 1971
 - 24) Castleman B, Scully RE, McNeely BU: *Case record of the Massachusetts General Hospital. Case 29-1972. New E J Med* 287:138-143, 1972
 - 25) Rodriguez AR, Lutchter CL, Coleman FW: *Osteosclerotic myeloma. JAMA* 236: 1872-1874, 1976
 - 26) Read D, Warlow C: *Peripheral neuropathy and solitary plasmacytoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:177-184, 1978
 - 27) Latov N, Sherman EH, Nemni R, Galassi G, Shyong JS, Penn AS, Chess L, Olarte MR, Rowland LP, Osserman EF: *Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal Ab to peripheral nerve myelin. New E J Med* 303:618-621, 1980
 - 28) Driedger H, Pruzanski W: *Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy: A study of five cases and a review of the literature. Medicine* 59:301-310, 1980
 - 29) Reitan JB, Pape E, Fossa SD, Julsurd OJ, Slettnes ON, Solheim OP: *Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. Acta Med Scand* 208:137-144, 1980
 - 30) Driedger H, Pruzanski W: *Plasma cell neoplasia with osteosclerotic lesion: A study of five cases and a review of the literature. Arch Int Med* 139:892-896, 1979
 - 31) Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ: *Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Neurology* 33:202-210, 1983
 - 32) Sherman WH, Olarte MR, McKiernan G, Sweeney K, Latov N, Hays AP: *Plasma exchange treatment of peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia. J Neurol Neurosurg Psychiat* 47:813-819, 1984
 - 33) Donofrio PD, Albers JW, Greenberg HS, Mitchell BS: *Peripheral neuropathy in osteosclerotic myeloma: Clinical and electrodiagnostic improvement with chemotherapy. Muscle and Nerve*: 137-141, 1984
 - 34) Silverstein A, Doniger D: *Neurological complications of myelomatosis. Arch Neurol* 9:534-544, 1963
 - 35) Walsh JC: *The neuropathy of multiple myeloma. Arch Neurol* 25:404-414, 1971
 - 36) Kobayashi H, Sakaki A, Ii K, Hizawa K, Sano T, Ogushi F: *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorders associated with dysfunction of salivary glands. Am J Surg Pathol* 9:759-763, 1985
 - 37) Jacobs HS: *Prolactin and amenorrhea. New E J Med* 295:954, 1976
 - 38) Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Uliet S, Faiman C, Friesen HG: *Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. New E J Med* 299:847, 1978
 - 39) Arnold CD: *Hyperparathyroidism and renal failure. Kidney Int* 4:89, 1973
 - 40) Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW: *Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal*

- failure: A possible cause for secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 41:339-345, 1975
- 41) Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 4th ed. pp772-779, McGraw Hill Book Company, 1987*
- 42) Martinez-Maldonado M, Yium J, Suki WN, Eknoyan G: *Renal complications in multiple myeloma: Pathophysiology and some aspects of clinical management. J Chronic Dis* 24:221-237, 1971
- 43) Kyle RA: *Multiple myeloma: Review of 869 cases. Mayo Clin Proc* 50:29-40, 1975
- 44) Hayslett J: *Functional adaptation to reduction in renal mass. Physiol Rev* 59:137-164, 1979
- 45) Arruda JA, Battle DC, Sehy JT, Roseman MK, Baronawski RL, Kurtzman NA: *Hyperkalemia and renal insufficiency: Role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. Am J Nephrol* 1:160-167, 1981
- 46) Brenner BM, Recto FC Jr: *The kidney, 2nd ed. pp1056-1096, Philadelphia, WB Saunder, 1981*
- 47) DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL: *Renal function in patients with multiple myeloma. Medicine* 57:151-166, 1978
- 48) Lazar GS, Feinstein DI: *Distal renal tubular acidosis in multiple myeloma. Arch Int Med* 141: 655-657, 1981
- 49) Mehta BR, Cavallo T, Remmers AR, Dubose TD: *Hyporeninemic hypoaldosteronism in patient with multiple myeloma. Am J Kid Dis* 4:175-178, 1984
-