

# POEMS 综合征合并脾梗死 1 例报道并文献复习

徐小琴,雷显泽,廖书胜,陈 娅,徐 平

(遵义医科大学附属医院神经内科,贵州 遵义 563000)

关键词:POEMS 综合征;神经系统病变;血管内皮生长因子;血栓形成;脾梗死

中图分类号:R597

文献标识码:B

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.053

文章编号:1006-1959(2021)19-0189-04

## 1 临床资料

患者赵某,男性,45岁,因“双下肢乏力3月,四肢末端麻木2月,左上腹痛1周”于2017年10月10日就诊于遵义医科大学附属医院。患者3月前出现双下肢乏力,渐加重,足趾背屈力量减弱,双手精细活动不灵活,僵硬感。2月前出现四肢末端麻木,主要出现在双手指尖及双足前脚掌,呈持续性。1周前感左上腹持续性隐痛,四肢皮肤逐渐变黑,性欲逐渐减退,左侧肩部疼痛,偶伴双眼一过性模糊及夜间多汗,大便不成形,间断腹泻2月,体重减轻约14 kg。既往无毒物接触史。有“血糖偏高”病史5个月。查体:体温36.5℃,脉搏75次/min,呼吸18次/min,血压118/72 mmHg,血氧饱和度99%。消瘦,四肢末端色素沉着(图1),指甲颜色苍白。颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大。左上腹轻压痛,脾脏肋下3 cm可触及。脊柱四肢无畸形,双下肢无水肿。双上肢肌力、肌张力正常,腱反射对称减弱。双下肢肌力近端为5-级、远端为4级,肌张力正常,腱反射减弱。双侧踝关节以远痛觉增强。双下肢振动觉减退。辅助检查:血清M蛋白测定提示:IgA-λ型M蛋白血症(图2);外周血血小板总数 $506 \times 10^9/L$ ,餐后2 h血糖8.57 mmol/L,血清促甲状腺激素4.851 μIU/ml,皮质醇396.2 nmol/L,促肾上腺皮质激素98.58 pg/ml,游离睾酮指数16.64,性激素结合球蛋白59.91 nmol/L,泌乳素584.5 mIU/L;脑脊液蛋白740 mg/L,细胞数正常,VEGF>800 pg/ml(正常<150 pg/ml)。骨髓象示:造血组织增生活跃,粒系可见毒性改变,NAP积

分略高;白细胞免疫分型检测:在CD38/CD45点图上可见成熟浆细胞Pc,占有核细胞0.46%,主要表达CD38、CD138、CD19,弱表达κ、λ,不表达CD56。左肩关节平片及磁共振示(图3):左肱骨近端膨胀性骨质破坏,左腋窝淋巴结增大。胸部CT示:纵膈内、双侧腋窝多发淋巴结肿大,肝脾肿大。上腹部CT平扫+增强示(图4):肝脏增大,脾脏增大并多发梗死。胸、腹部彩超:肝实质回声密集,脾大;静息状态下三尖瓣微量反流;心包微量积液;双侧胸腔及腹腔积液。ECT示:左顶骨及左侧肱骨近端骨代谢异常(左肱骨病灶呈溶骨性改变)。EMG示:四肢周围神经源性损害(感觉、运动纤维均受损,脱髓鞘合并轴索损害)。腋窝淋巴结活检示:淋巴组织增生性病变。腋窝淋巴结免疫组化示:淋巴组织反应性增生。免疫组化示:CD20(B细胞+),CD3(T细胞+),Ki-67(10%)。双眼底检查示:双眼视盘边界不清,见小片状出血,考虑双眼视盘水肿。诊断为POEMS综合征。入院后给予复方三维B(Ⅱ)营养神经、谷红注射液改善循环、奥扎格雷钠扩张血管、低分子肝素钙抗凝、薄支糖肽对症处理植物神经功能紊乱,并予以沙利度胺+硼替佐米+地塞米松联合化疗,经3次化疗后四肢麻木、乏力、上腹部疼痛等症状逐渐缓解,但血液学未达标,于2018年9月行自体干细胞移植治疗,治疗后症状几乎得到完全缓解,至今未发现除脾脏以外的其他脏器的梗死,临床症状未再复发,目前每月复查血清VEGF水平,均在正常范围,仍在继续随访中。

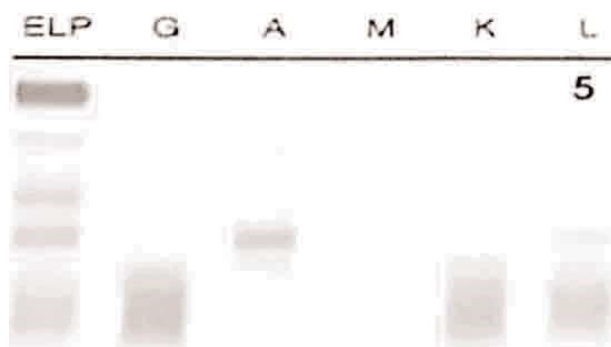


注:A:双手;B:双足

图1 皮肤查体所见

作者简介:徐小琴(1991.11-),女,四川泸州人,硕士,住院医师,主要从事脑血管病及认知障碍的研究

通讯作者:徐平(1963.9-),男,贵州凯里人,博士,主任医师,主要从事脑血管病及认知障碍的研究



注:ELP 上有一条 M 蛋白,与抗 IgA 和抗 L 形成特异性反应沉淀带

图 2 血清免疫电泳图形



注:A:平片,骨硬化边缘溶解伴有肥皂泡样外观;B:磁共振,左肱骨近端膨胀性骨质破坏

图 3 左肩关节检查



注:A:平扫;B:增强

图 4 上腹部 CT 检查

## 2 讨论

POEMS 综合征是由潜在的浆细胞病引起的一种涉及多系统的罕见副肿瘤综合征,包括多发性神经根神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆浆细胞增殖性疾病和皮肤改变,好发于 45 岁左右的男性患者<sup>[1,2]</sup>。该综合征的发病机制尚不清楚,目前主要考虑与 VEGF、前炎症因子及生长因子升高相关,其主要特征为多发性周围神经病,也是该病最早、最常见、最主要的症状,可引起外周、上行、对称性感觉及运动功能障碍,也可出现腱反射减弱或消失,类似 Guillain-Barre 综合征<sup>[3]</sup>。该综合征 EMG 表现为显著的轴突变性迹象和广泛的下肢肌肉神经源性损伤,神经传导显示传导速度减慢及传导阻滞,F 波潜伏期延长,神经活检显示脱髓鞘病变,常有轴突变性的典型特征<sup>[4]</sup>。单克隆浆细胞疾病中所有患者都有单克隆蛋白(M 蛋白)<sup>[5]</sup>,多为 IgG 或 IgA, $\lambda$  轻链型,可通过免疫电泳在血清、尿液、骨髓中检测到该蛋白,或通过组织病理学活检标本来证明<sup>[6]</sup>;但国内报道

M 蛋白的检出率为 30%~78%,免疫电泳较蛋白电泳 M 蛋白检出率更高<sup>[7]</sup>,因此当 M 蛋白检测阴性,但高度怀疑 POEMS 综合征时,应考虑复查 M 蛋白或病理活检、免疫组化等方式证明存在浆细胞增殖性疾病。POEMS 综合征的其他特征中约 95% 的患者有骨硬化病变,影像学表现为骨硬化边缘溶解、混合硬化或溶解性病变伴有肥皂泡样外观,大约一半的患者表现为单个部位的骨损伤,少数患者有骨痛和骨折症状<sup>[8]</sup>;同时,大部分 POEMS 综合征患者存在肝肿大、脾肿大和淋巴结肿大<sup>[9]</sup>,80% 的 POEMS 患者有血管外容量超负荷表现,如外周水肿、腹水、胸腔积液、心包积液<sup>[10]</sup>。研究指出<sup>[11]</sup>,约 84% 的患者存在内分泌疾病,其中性腺功能减退症是最常见的内分泌异常<sup>[12]</sup>,男性中超过 70% 的男性睾酮降低和存在勃起功能障碍,其次是甲状腺功能异常、糖代谢异常,最后是肾上腺功能不全;且超过 75% 的 POEMS 患者表现为色素沉着过度、血管瘤、多发红紫色病变,特别是在躯干和近端肢体。另有研究表明<sup>[13-15]</sup>,

有1/3的患者存在视乳头水肿,最常见的眼部症状是视物模糊,另外还有复视、眼部疼痛、视物一过性模糊,且约50%的POEMS患者会出现血小板增多症、红细胞增多症,约20%的患者出现动脉、静脉血栓形成,几乎所有POEMS患者脑脊液蛋白水平均增高。

POEMS的诊断标准于2003年首次提出,在确定了VEGF水平的诊断相关性后于2007年进行了修订,在探究了其他症状和体征后于2017年进行了更新<sup>[16]</sup>,在2019年Dispenzieri A<sup>[17]</sup>提出了新的诊断标准,但临床医生对该病的认识尚不足,导致该病的诊断往往延迟,从症状发作到POEMS诊断的中位时间达13~18个月。目前主要与慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)、多发性骨髓瘤(MM)、骨孤立性浆细胞瘤、淀粉样神经病、糖尿病性多发性神经病、结缔组织相关性周围神经病、副肿瘤综合征、酒精性神经病、人类免疫缺陷病毒有关的神经病相鉴别<sup>[18]</sup>。研究证实<sup>[9]</sup>,VEGF水平可用于该病的鉴别诊断,能提高诊断的敏感度。本例患者以神经系统病变为首发症状,从症状发作到确诊时间为4个月,临床特征及检查结果有:①存在进行性多发性神经病的临床症状,神经电生理提示四肢周围神经源性损害;②血清M蛋白阳性(IgA-λ型);③Castleman病;④硬化性骨病变;⑤VEGF水平升高;⑥器官肿大:肝脾、淋巴结肿大;⑦血管外容量超负荷:心包微少量积液、胸腔积液、腹水;⑧内分泌异常:糖代谢异常、甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、性腺功能异常;⑨皮肤变化:色素沉着、手足发绀、白色指甲;⑩视乳头水肿;⑪血小板总数升高;⑫其他症状和体征:体重减轻、多汗症、腹泻、血栓形成、脑脊液蛋白-细胞分离。本例患者满足POEMS综合征诊断的2项必要条件,3项主要条件,6项次要条件,5项其他特征,故确诊。POEMS综合征可合并血栓形成,最常见的是栓塞、血管狭窄、血管分离,通常累及颅内动静脉、冠状动脉、肠系膜上动脉、肾动脉、门静脉、锁骨下动脉及下肢动脉<sup>[19-22]</sup>。

合并动脉血栓形成的病例很少有报道,因脾脏梗死少见且临床特征无特异性,易误诊、漏诊,故合并脾脏梗死的报道更是罕见。目前尚无大规模的临床数据来探究POEMS综合征合并血管病变的确切发病机制。通过研究该病例并复习相关文献,目前推测其发病机制主要与以下方面相关:①血小板增多和骨髓浆细胞增殖:浆细胞增殖引起免疫球蛋白表达增加,两者均可提高血液粘稠度和改变血栓前状态,利于血栓形成及产生血管病变。②VEGF升高:VEGF被认为是血管壁损伤的关键因素,能有效

诱导血管生成、血管通透性及炎症反应,上调促凝因子、内皮粘附分子、白细胞趋化因子等,加重血管内皮细胞损伤,引起非炎症性血管结构异常,这可能导致动脉或静脉血栓形成。血栓形成与纤维蛋白原浓度增高、红细胞增多、促炎因子增加、促血栓因子增多、循环凝血因子增加、感染、长期暴露于药物及毒素等相关。本例患者血小板增多、VEGF升高、血清M蛋白阳性,可改变血栓前状态,引起血液粘稠度升高、血流速度减慢,利于血栓形成,且脾动脉为终末动脉,吻合支少,更容易形成血栓,出现脾梗死;另一方面,脾脏是机体最大的免疫器官,含有大量的淋巴细胞和巨噬细胞,本例患者脾脏肿大明显,说明浆细胞增殖使机体产生强烈的免疫反应,而免疫球蛋白表达增加又促进血栓的形成。因此,脾脏梗死和肿大的程度在评估该病的活动性可能比其他脏器更有价值。脾梗死远期可能并发脾脓肿、脾破裂,引起出血或感染性休克等风险,积极处理是良好预后的关键。POEMS综合征合并脾梗死还可能暗示存在其他脏器血管血栓形成的内在风险,应积极抗凝及抗血小板治疗,并做好筛查。血栓性微血管病在四肢可表现为雷诺综合征,在眼部可表现为视物一过性模糊。有研究表示<sup>[23,24]</sup>,该综合征伴发脑梗死常在周围神经病起病20月后发生,若发生广泛的动脉血栓形成,可能在3年内有致命的结果。本例患者有双眼一过性模糊,可能与微血栓形成相关,应该行头颈部血管检查明确是否存在颈内动脉闭塞等情况。总之,POEMS综合征合并血栓形成是一个预后不良的因素,需要更早的诊断和更积极的治疗。

目前POEMS综合征的治疗尚无统一标准,从过去的皮质类固醇治疗到抑制潜在的单克隆浆细胞增殖治疗,预后均不乐观。沙利度胺、来那度胺、硼替佐米作为新型药物用于该病的化疗,主要优势是:①其具有高效性、持久性及抗血管生成活性,可迅速改善神经系统症状,缓解性功能减退、血管外容量超负荷、器官肿大等症状<sup>[25]</sup>;②可作为移植前的诱导治疗,改变细胞因子的状态,改善患者的临床状况并降低与移植相关的发病率,防止植入综合征<sup>[10]</sup>;③与激素联合应用时可以减少化疗药物的剂量,并在短期内使患者神经症状得到显著改善<sup>[26]</sup>;④具有抗VEGF的作用及无神经毒性<sup>[27]</sup>。虽然自体干细胞移植(ASCT)被认为是该病有效的治疗方案<sup>[28]</sup>,但其仍存在潜在致命性,可能并发骨髓瘤,尤其是植入综合征,因此在ASCT治疗前使用诱导治疗显得极为重要。本例患者在ASCT治疗后临床症状几乎完全缓解,这可能与移植前的诱导治疗密切相关;术后监测VEGF水平可用于评估该病活动性和预后,本例患者的监测结果证实了ASCT治疗的有效性。若浆细

胞瘤表现出明显的骨侵蚀,导致骨质不稳定,应采用全身治疗结合临时外固定的方法,然后进行骨融合术,可以有效预防骨折的发生<sup>[29]</sup>。POEMS 综合征合并血栓形成首先应使用阿司匹林、低分子肝素或华法林抗凝治疗;其次针对基础疾病,还应用化疗药物对抗 VEGF 对血管的破坏性,用 ASCT 治疗解决根源问题,并做好 VEGF 水平的监测;再者对并发症进行防治;此外,由于该病的慢性、致残性、潜在致死性的特征,心理支持往往是必要的,应注意抑郁症共病的筛查与处理。

#### 参考文献:

- [1]Bardwick PA,Zvaifler NJ,Gill GN,et al.Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome[J].*Medicine*,1980(59):311-322.
- [2]Cook G,Rovira M.POEMS Syndrome and Disease Produced by Other Monoclonal Immunoglobulins[M].7th ed.Cham (CH): Springer.2019.
- [3]Cao CJ,Dou CY,Zhou KH,et al.POEMS syndrome presentation with progressive weakness in upper and lower limbs: A case report[J].*Oncology Letters*,2017,14(5):5197-5202.
- [4]Piccione EA,Engelstad J,Dyck PJ,et al.Nerve pathologic features differentiate POEMS syndrome from CIDP [J].*Acta Neuropathologica Communications*,2016,4(1):116.
- [5]Farrugia D,Camilleri DJ,Azzopardi J,et al.POEMS syndrome: a unique presentation and a diagnostic challenge [J].*BMJ Case Rep*,2019,12(12):e230284.
- [6]Mauermann ML.The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease[J].*Hematol Oncol Clin North Am*,2018,32(1):153-163.
- [7]刘晓霞,庞象征,张桂美,等.伴发脑梗死的 POEMS 综合征 1 例并文献复习[J].*中风与神经疾病杂志*,2016,33(9):848-849.
- [8]Hara D,Akiyama H,Nukui S,et al.Utility of osteosclerotic lesion biopsy in diagnosis of POEMS syndrome: A case report[J].*Medicine*,2017,96(41):e8188.
- [9]Keddie S,D'Sa S,Foldes D,et al.POEMS neuropathy: optimising diagnosis and management [J].*Practical Neurology*,2018,18(4):278-290.
- [10]Nozza A.POEMS SYNDROME: an Update [J].*Mediterranean Journal of Hematology & Infectious Diseases*,2017,9(1):e2017051.
- [11]Yang H,Huang X,Cai Q,et al.Improvement of sexual function in POEMS syndrome after combination therapy of Lenalidomide and dexamethasone [J].*Orphanet Journal of Rare Diseases*,2016,11(1):80.
- [12]Zaidi S,Sattar S,Asumal KB.An Adult with Polyneuropathy and Hypogonadism due to Poems Syndrome[J].*J Coll Physicians Surg Pak*,2017,27(10):651-653.
- [13]Yokouchi H,Baba T,Misawa S,et al.Correlation of changes in serum level of VEGF and peripapillary retinal thickness in patients with POEMS syndrome [J].*British Journal of Ophthalmology*,2020,104(1):33-38.
- [14]Fu FW,Rao J,Zheng YY,et al.Ischemic stroke in patients with POEMS syndrome: a case report and comprehensive analysis of literature[J].*Oncotarget*,2017,8(51):89406-89424.
- [15]Li Y,Valent J,Soltanzadeh P,et al.Diagnostic challenges in POEMS syndrome presenting with polyneuropathy: A case series[J].*Journal of the Neurological Sciences*,2017(378):170-174.
- [16]Dispenzieri A.POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management[J].*Am J Hematol*,2017,92(8):814-829.
- [17]Dispenzieri A.POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk -stratification, and management [J].*Am J Hematol*,2019,94(7):812-827.
- [18]Kim H,Lim YM,Jin JY,et al.Electrophysiologic features of POEMS syndrome compared with MGUS-related neuropathy [J].*Muscle Nerve*,2017,56(6):E73-E77.
- [19]Wu L,Li Y,Yao F,et al.Portal hypertension as the initial manifestation of POEMS syndrome: a case report[J].*Bmc Hematology*,2017,17(1):1-4.
- [20]Sekiguchi T,Ishibashi S,Sasame J,et al.Recurrent stroke due to quasi-moyamoya disease associated with POEMS syndrome: An autopsy case[J].*J Neurol Sci*,2020(412):116738.
- [21]Gaman M,Vladareanu AM,Dobrea C,et al.POEMS syndrome complicated with multiple ischemic vascular events: case report and review of literature [J].*Onco Targets Ther*,2018(11):6271-6276.
- [22]张维雄.POEMS 综合征合并颅内静脉窦血栓形成一例[J].*中华神经科杂志*,2017,50(9):691-693.
- [23]王子高,王冠群,祖衡兵.以反复脑梗死为首发症状的 POEMS 综合征 1 例报告并文献复习[J].*中风与神经疾病*,2016,33(3):256-261.
- [24]Han TT,Zheng S,Chen ZA,et al.Young patient with arterial thrombosis and skin changes as the onset manifestations: POEMS syndrome[J].*Oncotarget*,2016,7(45):74410-74414.
- [25]Jaccard A.POEMS Syndrome: Therapeutic Options [J].*Hematol Oncol Clin North Am*,2018,32(1):141-151.
- [26]Nozza A,Terenghi F,Gallia F,et al.Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial[J].*Br J Haematol*,2017,179(5):748-755.
- [27]Suichi T,Misawa S,Nagashima K,et al.Lenalidomide Treatment for Thalidomide -refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial[J].*Intern Med*,2020,59(9):1149-1153.
- [28]Autore F,Innocenti I,Luigetti M,et al.Autologous peripheral blood stem cell transplantation and the role of lenalidomide in patients affected by poems syndrome [J].*Hematological Oncology*,2018,36(2):392-398.
- [29]Gilder H,Murphy ME,Alvi MA,et al.Skull base plasmacytoma: A unique case of POEMS syndrome with a plasmacytoma causing craniocervical instability [J].*Journal of Clinical Neuroscience*,2018(47):254-257.

收稿日期:2020-09-05;修回日期:2020-09-21

编辑/杜帆