

[文章编号] 1000-2200(2006)04-0374-03

POEMS综合征 17例临床分析

江梅¹, 董强²

[摘要]目的: 分析 POEMS综合征的临床特征, 以提高对本病的诊治水平。方法: 回顾分析 17例 POEMS综合征的临床表现、实验室检查与治疗方法。结果: 17例均有多发性神经病, 且为最突出的主诉; 皮肤色素沉着 16例, 脾肿大 16例, 外周水肿 15例是最常见的症状; 眼底检查 10例中有视乳头水肿 6例; 性腺、甲状腺机能减退是最常见的内分泌病变; 蛋白免疫固定电泳可提高 M蛋白的检出率; 发现骨髓瘤比例明显偏低。13例经皮质类固醇、三苯氧胺、免疫抑制剂治疗后 8例症状缓解。结论: POEMS综合征临床表现复杂多样, 常易误诊; 对以多发性神经病及皮肤色素沉着为突出表现者, 应高度怀疑 POEMS综合征, 及时行血、尿蛋白免疫固定电泳等检查以明确诊断。皮质类固醇、免疫抑制剂治疗有效。

[关键词] 骨髓瘤; POEMS综合征

[中国图书资料分类号] R 733.3 [文献标识码] A

POEMS syndrome: A clinical analysis of 17 cases

JIANG Mei, DONG Qiang

(1. Department of Neurology, Gongli Hospital, Pudong District, Shanghai 200135

2. Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Objective: To analyze the clinical characteristics of POEMS syndrome in order to improve the level of diagnosis and treatment for this disease. Methods: Medical records of 17 inpatients with POEMS syndrome were carefully and retrospectively reviewed and its characteristic was summarized. Results: All patients had polyneuropathy as the most chief complaint. The skin hyperpigmentation, splenomegaly and peripheral edema were the most common manifestations. The papilledema occurred in 60% of the patients. The gonadal dysfunction and hypothyroidism were the most common endocrinopathies. The monoclonal protein was less detected than others. The patients with myeloma in the patients were fewer than others. Some patients had a response to immunosuppressive agents. Conclusions: The clinical features in the patients resemble those in other countries with own characteristics. Misdiagnosis for POEMS syndrome is frequent. The immunosuppressive agents are effective.

[Key words] myeloma; POEMS syndrome

POEMS综合征是一种与浆细胞病有关的多系统损害疾病, 其病因、发病机制尚不清, 可能是一种副肿瘤综合征。该病临床少见, 容易误诊、漏诊。早期识别此病对于减轻症状非常重要。现将 1992 ~ 2005年收治的 17例(上海华山医院 15例, 上海公利医院 2例)予以报道, 并结合文献作一分析。

1 临床资料

1.1 一般资料 男 14例, 女 3例; 年龄 36 ~ 63岁。入院前病程 2 ~ 41个月。17例均为慢性起病, 首发症状为肢体远端无力和(或)麻木 14例, 外周水肿 5例, 皮肤色素沉着 4例, 皮肤 Raynaud现象 1例。

1.2 临床及实验室检查

1.2.1 周围神经病 多发性神经病 17例, 对称性

受累, 由远端开始向近端播散; 感觉与运动均受累 16例, 仅累及运动 1例; 深腱反射均消失; 肢体运动障碍突出, 远端重于近端, 下肢重于上肢; 4例病程中表现突出的为肢痛。肌电图: 脱髓鞘病变及轴索变性 16例, 四肢失神经改变 1例。IX、X对颅神经麻痹 4例。肺功能检查: 呼吸肌乏力致限制性通气功能障碍提示可能的膈神经麻痹 2例; 克氏征(+) 3例; 脑脊液检查 10例, 蛋白水平升高(平均 1.40 g/L)而细胞数正常 9例; 进一步行蛋白电泳检查 5例, 均提示脑脊液中单克隆条带数明显多于血清中。直立性低血压 1例。

1.2.2 脏器肿大 脾肿大 16例, 肝肿大 11例, 淋巴结肿大 11例。2例肿大淋巴结活检提示反应性增生。

1.2.3 内分泌改变 14例男性患者阳痿 9例, 乳房发育 7例, 3例女性患者闭经 1例。实验室检查: 糖耐量异常或糖尿病 5例, 甲状腺功能减低 8例, 高泌乳素血症 4/14(分母为检测数, 分子为异常数, 下同), 睾酮降低 4/14 血尿皮质醇降低 2/14。

[收稿日期] 2006-02-22

[作者单位] 1 上海市浦东新区公利医院 神经内科, 200135; 2 复旦大学附属华山医院 神经内科, 上海 200040

[作者简介] 江梅(1975-), 女, 主治医师。

[通讯作者] 董强, 男, 教授, 博士生导师。

1.2.4 异常球蛋白血症和骨损害 M蛋白检测 5/15 其中血清蛋白电泳检测 5例均阴性;血清蛋白免疫固定电泳检测 5/10 IgG λ 型 4例, IgA λ 型 1例。尿本周蛋白检查 13例,均为阴性。骨髓穿刺活检 13例:提示增生性骨髓象 11例,浆细胞百分比正常范围 8例,轻度升高(2.5%~5.0%) 5例,均未见骨髓瘤细胞。骨 ECT检查 11例:示放射性浓聚现象 10例,局灶性 2例,多灶性 8例。X线检查示硬化性骨病 7例,其中有溶骨性改变 3例;CT示左上后胸壁软组织肿块并邻近骨质破坏 1例,未进一步行病理活检。MRI示 T₂~T₄椎体破坏 1例,活检示骨组织中急慢性炎性细胞浸润,纤维及血管增生,经多种酶标方法显示未见转移性上皮性肿瘤细胞,但部分区浆细胞集中成堆,有双核细胞。

1.2.5 皮肤改变 皮肤色素沉着、变黑 16例,皮肤增厚、粗糙 8例,多毛 5例,多汗 4例, Raynaud现象 4例。

1.2.6 水肿及浆膜腔积液 外周水肿 15例,以双下肢为主;腹腔积液 9例,胸腔积液 6例,心包积液 3例。

1.2.7 视乳头水肿 眼底检查 10例:视乳头水肿 6例,其中 5例与外周水肿伴发。

1.2.8 其它 血尿素氮轻度增高 4例,明显增高 1例,仅 1例同时有血肌酐轻度增高;血钙轻度降低 5例,无一例血钙增高;心肌损害 5例,心力衰竭 1例;动脉闭塞事件 4例:急性心肌梗死 1例,多发性脑梗死 3例(年龄分别为 36、43、46岁),无动脉硬化的常见高危因素;明显消瘦(体重下降超过 15 kg)、恶液质 4例;血小板异常增多 2例;红细胞异常增多 1例;腰穿示脑脊液压力明显增高 2例;局限性癫痫发作 1例,全面性癫痫发作 1例;低热 1例;B超示肝硬化 1例,无肝功能明显异常。

1.3 早期误诊情况 所有病例早期均误诊,误诊时间 2~36个月,其中误诊慢性炎性脱髓鞘性多神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy CIDP) 10例,糖尿病周围神经病变、多发性骨髓瘤、腰椎病变、结核、多发肌炎、黄疸性肝炎、真红细胞增多症各 1例。

1.4 治疗方法 13例选用皮质类固醇、三苯氧胺治疗,无效者加用免疫抑制剂,如环磷酰胺(CITX)、硫唑嘌呤,2例加用大剂量丙种球蛋白,血浆置换 2例,1例予 MP方案化疗。4例确诊后仅一般处理。

1.5 结果 13例中有不同程度好转 8例:以皮肤色素沉着改善明显;乳房发育有不同程度改善;脏器

肿大、浆膜腔积液改善 2例;1例接受大剂量丙种球蛋白冲击或 CITX治疗,肢体远端肌力在短期内明显改善,但 1~2个月后均出现反复加重;1例血浆置换患者,短期效应明显,首次置换后 1天肌力明显改善。症状无改善 2例,病死 3例。4例经一般处理者:3例因经济原因自动出院,1例病死。

2 讨论

POEMS综合征病因及发病机制尚不清楚,临床发现 POEMS综合征常与多种浆细胞瘤伴发^[1],因此有学者认为本病可能也是一种浆细胞瘤,浆细胞异常增生产生异常球蛋白血症致多系统损害。Belc等^[2]发现该病可检测到人类疱疹病毒 8型 DNA序列和外周血抗人类疱疹病毒 8抗体,且伴 Castlemann病者的阳性率更高,提示本病可能与人类疱疹病毒 8感染有关^[3]。另外,研究表明前炎性细胞因子(如白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子 α)和血管内皮生长因子的过度生成在本病发病中可能起重要作用^[4~6]。

具体诊断标准目前尚未统一。文献大多采用 2003年 Martin^[7]和 1984年 Naikanish等提出的诊断标准,即 5项主要表现符合 4项或 4项以上,且多发性神经病和 M蛋白为必备条件。2003年 DiSpinzier等^[8]分析了 99例本病患者的临床表现后提出新的诊断标准。主要标准:(1)多发性神经病;(2)单克隆浆细胞增殖性异常。次要标准:(1)硬化性骨病变;(2)Castlemann病;(3)脏器肿大(脾肿大、肝肿大或淋巴结肿大);(4)水肿(外周水肿、胸腔或腹腔积液);(5)内分泌病变(肾上腺、甲状腺、垂体、性腺、甲状旁腺及胰腺);(6)皮肤改变(色素沉着、多毛、血管瘤、指甲苍白、多血症);(7)视乳头水肿。符合 2条主要标准和至少 1条次要标准可诊断为 POEMS综合征。本组 17例与以上标准基本符合,但有其自身特点:(1)多发性神经病仍居突出地位,多为首发症状;视乳头水肿多见,目前认为属视神经乳头炎;IX、X颅神经损害 4例,国内已有报道^[9];膈神经损害 2例,国外近年亦有报道^[10~11];90%病例脑脊液蛋白水平升高而细胞数正常,3例克氏征(+)提示本组神经根受累较普遍。(2)脏器肿大,以脾肿大尤多。(3)多个内分泌腺功能紊乱,以性腺功能减退最常见(阳痿、男性乳房发育可能与雌激素水平升高有关),其次为甲状腺功能低下。(4)M蛋白检出率低,与检查方法有关,蛋白免疫固定电泳可提高 M蛋白的检测率;骨髓浆细胞

增生及骨损害明显低于国外患者, 尿本周蛋白无一例阳性, 与骨硬化型骨髓瘤在我国所占比例低有关; 脑脊液单克隆条带数增多显著, 与免疫因素有关。(5) 皮肤色素沉着突出, 皮肤增厚较多见。(6) 外周水肿突出, 以两下肢为主, 且浆膜腔积液居多。(7) 其它: 心肌损害 5 例, 心力衰竭 1 例, 既往报道较少; 动脉闭塞事件 4 例, 此前 Lespriet^[12] 亦有报道, 本组 4 例均为年轻患者, 病前无动脉硬化的常见高危因素, 与疾病本身是否有联系抑或为巧合, 在此仅提出探讨; 血小板增多、红细胞增多均少见。

本病早期常表现为多发性神经病, 而且脑脊液多呈蛋白-细胞分离现象, 极易误诊为 CDP, 本组即有 10 例。本组资料显示, 多发性神经病及皮肤色素沉着, 伴或不伴脾肿大和(或)外周水肿应高度怀疑本病。临床上单用血清蛋白电泳筛查本病易漏诊。对不明原因的周围神经病变患者应查血清、尿液蛋白免疫固定电泳以及全身骨扫描, 必要时进一步做骨髓或骨组织活检及免疫组织化学染色。本病为一多系统疾病, 临床表现多样, 且各种征象可不同时出现, 因此临床上应注意与结缔组织病、多发性骨髓瘤、CDR 肝硬化、慢性肾功能不全、结核感染、艾迪生(Addison)病及甲状腺功能减退等疾病鉴别。

对孤立性或局部多发性骨硬化性损害、孤立性骨髓瘤或浆细胞瘤行局部放疗或手术切除可望彻底缓解病情。Dispenzieri^[8] 报道 99 例 POEMS 综合征患者行血浆置换、静脉免疫球蛋白输注等免疫调节治疗均无效, 伴或不伴激素的烷化剂治疗对部分患者有效。但本组 2 例分别行血浆置换及大剂量静脉丙种球蛋白冲击, 短期效应明显。2001 年以来先后有 26 例大剂量化疗后进行自体造血干细胞移植成功治疗此病的报道^[11-16]。对于有广泛骨破坏患者, 传统化疗及大剂量化疗联合自体造血干细胞移植是有帮助的。国内患者骨髓浆细胞增生及骨损害明显低于国外患者, 发病机制上推测免疫因素有较多的参与, 静脉丙种球蛋白、血浆置换等免疫调节治疗是否有效尚需进一步评价。本组皮质类固醇、免疫抑制剂治疗部分有效。三苯氧胺有抗雌激素作用, 改善全身水肿、皮肤症状及男性乳房发育, 本组即观察到上述疗效。POEMS 综合征的预后鲜有报道, 存活率约为 12~33 个月。但是在 Dispenzieri^[8] 报道的 99 例中, 平均存活率为 165 个月, 并且存活期在 5 年以上的病例较为常见。另有一项研究, 15 例中有 7 例存活期在 5 年以上, 其中 1 例存活期长达 25 年^[4]。

[参 考 文 献]

- [1] Pavord SR, Muirphy PJ, Mitchell VE. POEMS syndrome and Waldenström macroglobulinemia [J]. Clin Pathol, 1996, 49 (2): 181-182.
- [2] Belec L, Mohamed AS, Authier FJ et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome associated multicentric Castlemans disease [J]. Blood, 1999, 93 (11): 3 643-3 653.
- [3] Papo T, Sourier M, Marcelin AG et al. Human herpesvirus 8 infection, Castlemans disease and POEMS syndrome [J]. Br J Haematol, 1999, 104 (5): 932-933.
- [4] Gheraï RK, Belec L, Sourier M et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome [J]. Blood, 1996, 87 (4): 1 458-1 465.
- [5] Sourier M, Saoum C, Soueïne B et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome [J]. Am J Kidney Dis, 1999, 34 (4): 633-638.
- [6] Hashiguchi T, Arimura K, Matsumoto K et al. High concentration of vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome [J]. Muscle Nerve, 2000, 23 (7): 1 051-1 056.
- [7] Martin J, Coleman PS. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature [J]. JAMA, 1994, 271 (9): 543-551.
- [8] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: Definition and long-term outcome [J]. Blood, 2003, 101 (7): 2 496-2 506.
- [9] 邵 蓓, 王 汛, 郑荣远. 国人与日本人 POEMS 综合征临床特点的差别 [J]. 中华神经科杂志, 2001, 34 (6): 384.
- [10] Dispenzieri A, Morano AS, Pita A, Suarez GA et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and a review of the literature [J]. Blood, 2004, 104 (10): 3 400-3 407.
- [11] Lespriet P, Godeau B, Authier FJ et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: A new feature mediated by cytokines [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157 (3): 907-911.
- [12] Lespriet P, Authier FJ, Gheraï R et al. Acute arterial obstruction: A new feature of the POEMS syndrome [J]. Medicine, 1996, 75 (4): 226-232.
- [13] Sourier M, Ruyard M, Dubost JJ et al. Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome [J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30 (1): 61-62.
- [14] Peggs KS, Paneša S, Kottaridis PD et al. Peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome [J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30 (6): 401-404.
- [15] Jaccard A, Royer B, Bordessoule D et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome [J]. Blood, 2002, 99 (8): 3 057-3 059.
- [16] Rovira M, Carreras E, Blade J et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2001, 115 (2): 373-375.