

· 病例报告 ·

以肢体麻木为首表现的 POEMS 综合征一例

朱蓓, 郭露露, 高飞, 赵卫红*

(南京医科大学第一附属医院老年肾脏内科, 南京 210029)

【关键词】 POEMS 综合征; Castleman 病; 血管内皮生长因子; 肾脏损害
【中图分类号】 R442.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.063

POEMS 综合征是一组以周围神经病变、器官肿大、内分泌病变、M 蛋白及皮肤改变为主要临床表现的浆细胞病^[1]。其发病率不足百万分之一, 已被列入我国首批罕见病目录。由于其罕见性、多系统受累和临床高度异质性, 有着较高的误诊率和漏诊率, 从发病至诊断中位时间约 12 个月。此外, POEMS 综合征目前尚无标准治疗方案, 但是积极有效的抗浆细胞治疗能够延长生命、缓解症状、提高生活质量。本文介绍 1 例以肢体麻木为首表现的 POEMS 综合征, 报道如下。

1 病例资料

患者, 女性, 62 岁, 因“双下肢麻木 1 年”于 2020 年 7 月 7 日入南京医科大学第一附属医院。

现病史: 1 年前无明显诱因开始出现双下肢麻木, 进行性加重, 由足部开始, 有袜套样感觉, 后期有乏力, 双下肢有踩棉花感。同时双足、双手皮肤颜色较前发黑加深, 无疼痛感。患者 1 年来曾间断在当地多家医院就诊, 未明确诊断。病程中患者诉无发热、咽痛咳嗽咳痰、进食呛咳、胸闷胸痛、腹胀腹痛及盗汗、饮食正常, 大小

便无明显异常, 夜眠一般, 近 1 年体质量下降 10 kg。既往史: 16 年前行子宫摘除术, 无外伤史、血制品输注史及药物及食物过敏史。个人史: 生于安徽, 久居安徽。否认疫区及疫水接触史、放射性毒物接触史及烟酒嗜好。月经及婚育史: 23 岁结婚, 怀孕 5 次, 流产 3 次, 育 2 胎, 其中 1 胎早夭, 其子及配偶体健, 46 岁子宫摘除术后停经。家族史: 否认家族性遗传病及传染病史。

查体: 体温 36.6℃, 脉搏 80 次/min, 呼吸 14 次/min, 血压 136/86 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。体质量指数 20.6 kg/m², 反应稍迟钝, 查体尚能合作。面颊凹陷, 皮肤松弛, 全身皮肤色深, 口唇、背部、双手及双足尤甚 (图 1)。皮肤黏膜无黄染、皮疹瘀点、蜘蛛痣及肝掌溃疡, 毛发正常分布。左侧耳后、双侧腹股沟触及多枚淋巴结, 界清、质韧、活动可。心率齐, 心脏各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音, 两肺呼吸音清, 腹平软, 无压痛及反跳痛。双下肢轻度凹陷性水肿。生理反射存在, 病理反射阴性。指鼻试验阴性。双侧肌力 5 级, 肌张力正常, 活动正常。双上肢及双下肢温度觉、痛觉正常。双上肢腱反射减退, 右下肢腱反射消失。双上肢震动觉正常, 双下肢震动觉明显减退, 右侧近消失。

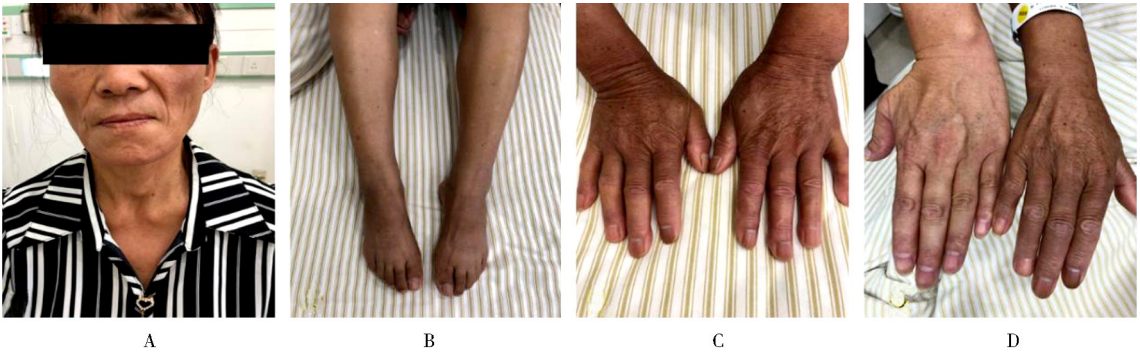


图 1 皮肤外观改变

Figure 1 Changes in skin appearance

A: dark face, sunken cheeks, loose skin; B: skin pigmentation on feet; C: skin pigmentation on hands;
D: skin of her husband's hand is on the left, and the patient's is on the right.

辅助检查尿常规:蛋白+,-,隐血+,-; 24 h 尿蛋白定量: 488 mg/24h ↑;免疫功能:免疫球蛋白 A 为 7.24 g/L ↑,补体 C3 为 0.681 g/L ↓,补体 C4 为 0.139 g/L ↓;类风湿因子: 67 U/ml ↑;血轻链定量:λ 8.22 g/L ↑,κ 9.66 g/L,血 κ/λ 1.22;血 β₂ 微球蛋白定量:4.31 mg/L ↑;血清蛋白电泳:白蛋白 52.79% ↓,α₂-球蛋白 3.52% ↓,β₁-球蛋白 12.61% ↑,β₂-球蛋白 9.65% ↑,γ 球蛋白 18.12%;血清免疫固相电泳:IgA-λ 型;其他因子:血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 713 pg/ml ↑,白细胞介素-6 14.7 pg/ml。血尿粪三大常规、肝肾功能电解质、糖化血红蛋白及空腹血糖、肿瘤标志物 9 项、性激素 6 项、甲状腺功能激素及维生素 B12+叶酸水平正常范围,抗肾小球基底膜抗体及抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体分型及抗可溶性抗原抗体未见异常。

心脏二维超声:极少量心包积液;胸部 CT:胸壁软组织水肿;头颅核磁共振:左侧额叶小缺血灶。双下肢动静脉超声:双下肢动脉未见明显异常,双侧下肢静脉未见明显血栓形成;眼科:双眼角膜明,前房清,无视头水肿,眼底无异常;心电图:下肢多发性周围神经损害(感觉、运动纤维均受累,脱髓鞘合并轴索损害)。

PET-CT:(1)双侧颈部、腋窝、纵隔气管前腔静脉后、主肺动脉窗、隆突下及双肺门、小网膜囊、腹主动脉旁、双侧盆腔及腹股沟区多发小淋巴结影,部分放射性摄取轻度增高;脾脏氟代脱氧葡萄糖代谢轻度增高,考虑血液系统疾病可能。(2)两肺轻度炎症,两侧胸腔少-中等量积液伴两肺膨胀不全,右侧较显著;心包和腹腔腔均少量积液;胸腹部皮下水肿。(3)增生样骨改变,未见明显骨硬化样改变。

骨髓活检、肾活检及淋巴结活检:(1)骨髓活检示浆细胞比例增高,MM 免疫标记正常浆细胞占 0.17%,异常浆细胞占 1.02%,表达 CD138、CD38、CD56 及 cλAMBDA,不表达 CD19、CD27、CD45 及 cκAPPA;(2)肾活检示局灶节段性肾小球硬化/弥漫增生性肾小球病变(图 2,图 3)。

2 讨论

该例病史特点:老年女性,因双下肢麻木入院,根据其临床表现、体征及检查结果,对照 2019 年 Dispenzier^[1]更新的诊断标准。(1)强制条件:多发性周围神经病和单克隆浆细

胞增殖。(2)主要条件:硬化性骨病变, Castleman 病,血清 VEGF 增高。(3)次要条件:器官肿大(脾大、肝大及淋巴结肿大),血管外容量增多(外周水肿及胸腹水),内分泌异常(垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺及胰腺),皮肤改变(色素沉着、多毛症、血管瘤、雷诺现象、指甲苍白及多血症),视乳头水肿、血小板增多症或红细胞增多症。其他症状和体征包括杵状指、体质量减轻、多汗、肺动脉高压、限制性肺病、血栓性体质、腹泻及维生素 B12 含量低。该患者符合 2 项强制条件为多发性周围神经病和单克隆浆细胞增殖,1 项主要条件为血清 VEGF 水平增高,4 项次要条件为器官肿大、血管外容量增多、内分泌异常及皮肤改变。因此考虑 POEMS 综合征。

阅读文献我们发现 Castleman 病是 POEMS 综合征的常见病因,占 11%~30%,而很多学者认为这一比例被低估,因为临床中仅有小部分患者做淋巴结活检。其淋巴结结构可见特征性改变,分为透明血管型(80%)、浆细胞型(10%)和多中心型(10%),确诊需完整淋巴结的病理,我们取得患者同意后行腹股沟淋巴结活检,经病理科医师阅片后认为缺乏典型的 Castleman 病特征性的改变,仅可见 Castleman 样病变。

POEMS 综合征具体发病机制尚未完全明确,临床表现涉及神经、血液、风湿免疫、内分泌及皮肤等多个专业,非常容易漏诊及误诊。POEMS 综合征几乎都有慢性进行性周围神经病变及脑脊液蛋白分离,类似于慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变表现,与轴索损害并存。该患者心电图提示上下肢多发性周围神经损害,符合 POEMS 综合征神经系统改变。POEMS 综合征中,外周循环中 VEGF 的升高被认为是最具有特异性的细胞因子表现。我们测得其水平明显高于正常范围。Misawa 等^[2]发现治疗后 6 个月的血清 VEGF 水平可以预测疾病的活动性和预后。值得注意的是,周围神经病患者的血清 VEGF 水平也高于正常人,这一点可能会给鉴别诊断带来困难。

骨病是 POEMS 综合征的特征性表现之一,研究发现尽管国外 POEMS 综合征的临床表现大体相似,但国内患者骨病(骨硬化病变、溶骨性病变)的发病率显著低于国外(美国约 90%,北京协和医院 27%~40%),且溶骨性病变相对国外较多^[3]。该例患者的 PET-CT 可见到增生样骨改变,未见明显骨硬化样改变。但是我们未进一步探究相关骨代谢标志物和细胞因子水平的变化。

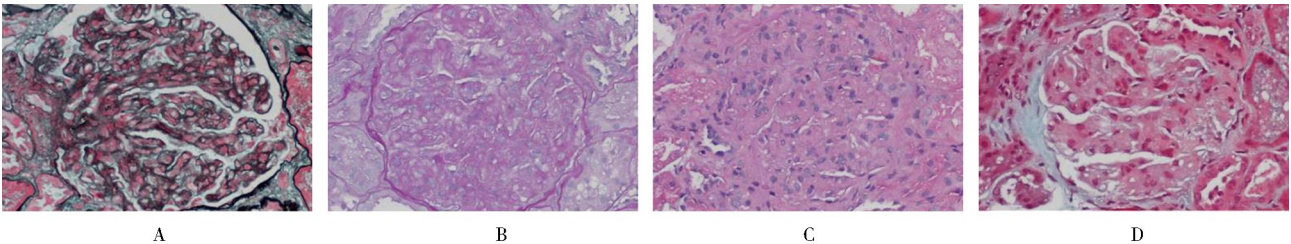


图 2 肾小球的光镜改变

Figure 2 Light microscopy of glomerulus (× 40)

A: thickened basal membrane segments, no double tracks or spikes, hyperplastic endothelial cells and occluded capillary loops (PASM); B: moderate-severe hyperplastic mesangial cells and increased mesangial matrix (PAS); C: capillary opening, segmental endothelial cell proliferation, focal renal tubule granular degeneration, interstitial infiltration with few inflammatory cells (HE); D: little inflammatory cell infiltration, no obvious fibrosis, and no obvious polyerythrophilic deposition (Masson).

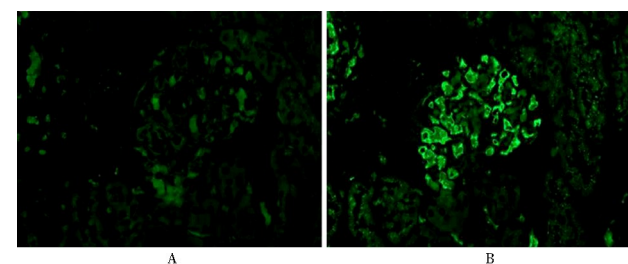


图3 肾小球的免疫荧光

Figure 3 Immunofluorescence of glomerulus (× 40)

A: Kappa light chain(-); B: lambda light chain(+).

POEMS 综合征肾脏病变较少见,常见表现有水肿、蛋白尿、镜下血尿、管型和肾损害。POEMS 综合征肾损害的机制尚不完全清楚,可能机制包括以下几方面。(1) VEGF 的作用。Watanabe 等^[5]报道,POEMS 综合征患者血清 VEGF 明显升高,POEMS 综合征的多种症状与 VEGF 水平增高有关。将原发性膜增生性肾小球肾炎患者与 POEMS 综合征伴肾脏受累者对比,后者 VEGF 水平明显升高,而白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 等细胞因子水平则无统计学差异^[6]。这提示,POEMS 综合征患者肾损害及其他临床表现可能与 VEGF 存在密切相关性。(2) 单克隆免疫球蛋白相关肾损害。单克隆浆细胞增殖产生的单克隆免疫球蛋白及其片段沉积于肾脏组织或者通过间接机制作用于肾脏导致的肾脏疾病,如轻链型淀粉样变、轻链沉积病和轻链管型肾病等。但大多数未行肾活检,国内仅见少数关于 POEMS 综合征肾脏病理的相关报道。Nakamoto 等^[7]回顾性分析发现超过 70% 的患者有轻到中度蛋白尿和血尿,约 50% 患者合并肾脏损害。2009 年北京协和医院单中心报道的 99 例 POEMS 综合征患者中,蛋白尿和镜下血尿者分别占 20% 和 15%,9% 的患者同时合并蛋白尿和镜下血尿,37% 的患者肌酐清除率 < 60 ml/min,其中 8 例患者肌酐清除率 10~30 ml/min,1 例患者肌酐清除率 < 10 ml/min 需要透析^[8]。东部战区总医院 12 例合并肾脏损害的 POEMS 综合征患者中,10 例合并轻-中度蛋白尿,1 例合并镜下血尿^[9]。郑州大学第一附属医院研究报道,5 例合并肾脏损害且行肾脏病理检查的 POEMS 综合征患者,5 例 24 h 尿蛋白增高,4 例有镜下血尿。3 例患者病理诊断为血栓性微血管病肾损害,2 例为肾轻链型淀粉样变^[10]。肾脏病理以内皮损伤和系膜病变为主。POEMS 综合征的肾脏病变主要在肾小球,早期病理表现有膜增生性肾小球肾炎、微血管病变和系膜溶解性病变。晚期病变逐渐进展发生单侧或双侧肾脏变小及非炎症纤维化动脉内膜炎^[9]。我院近 10 年 2 例经皮肾穿活检的 POEMS 综合征患者,病理表现均见内皮细胞、系膜和微血管的改变,诊断均为局灶节段性肾小球硬化。本例患者系膜细胞中-重度增生,系膜基质增多,以系膜病变和内皮损伤为主,系统性损伤明显,与文献^[10]报道一致。

综上,POEMS 综合征累及多系统,可合并不同程度肾损害,临床表现复杂,容易漏诊、误诊,在诊治中应加强多学科的合作。

【参考文献】

- [1] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7): 812-827. DOI: 10. 1002/ajh. 25495.
- [2] Misawa S, Sato Y. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2015, 5(11), e009157. DOI: 10. 1136/bmjopen-2015-009157.
- [3] Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report[J]. Cancer Res, 2004, 64(4): 1546-1558. DOI: 10. 1158/0008-5472.
- [4] Saini NY, Patel RD, Varma A, et al. Long-term durable efficacy of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome[J]. Am J Hematol, 2019, 94(3): E72-E74. DOI: 10. 1002/ajh. 25375. Epub 2018 Dec 21.
- [5] Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome[J]. Lancet, 1996, 347(9002): 702. DOI: 10. 1016/s0140-6736(96) 91261-1.
- [6] Soubrier M, Sauron C, Souweine 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. DOI: 10. 1016/S0272-6386(99) 70386-0.
- [7] Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, et al. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(10): 2370-2378. DOI: 10. 1093/ndt/14. 10. 2370.
- [8] Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China[J]. Ann Hematol, 2011, 90(7): 819-826. DOI: 10. 1007/s00277-010-1149-0. Epub 2011 Jan 8.
- [9] 李世军, 陈惠萍, 涂远茂, 等. POEMS 综合征相关肾损害临床及病理特征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(5): 429-434. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2012. 05. 005.
Li SJ, Chen HP, Tu YM, et al. Clinicopathological features of renal involvement in patients with POEMS syndrome[J]. J Nephrol Dial Transplant, 2012, 21(5): 429-434. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2012. 05. 005.
- [10] 王卫敏, 万鼎铭, 刘林湘, 等. POEMS 综合征相关肾损害患者的临床及肾脏病理特征[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 977-982. DOI: 10. 19746/j. cnki. issn1009-2137. 2020. 03. 043.
Wang WM, Wan DM, Liu LX, et al. Clinical and pathological characteristics of POEMS syndrome-related renal damage patients[J]. J Exp Hemato, 2020, 28(3): 977-982. DOI: 10. 19746/j. cnki. issn1009-2137. 2020. 03. 043.

(编辑: 温玲玲)