

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.011.025
文章编号: 1005-8982 (2018) 011-0123-04

病例报告

POEMS 综合征为早期表现的 多发性骨髓瘤 1 例*

张治业¹, 张家奎², 陶千山², 翟志敏²

(1. 安徽医科大学附属阜阳医院 血液科, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽医科大学
第二附属医院 血液科, 安徽 合肥 230601)

关键词: POEMS 综合征; 多发性骨髓瘤; 硼替佐米

中图分类号: R559

文献标识码: D

POEMS 综合征是一种与浆细胞疾病有关的多系统病变, 临床上以多发性周围神经病、脏器肿大、内分泌障碍、M 蛋白血症及皮肤病变为特征^[1]。POEMS 综合征可与多种浆细胞瘤伴发, 与骨髓瘤关系最为密切, 文献报道 POEMS 综合征伴骨髓瘤者占 22.6%^[2-3]。多发性骨髓瘤是一种浆细胞恶性克隆性疾病, 极少数多发性骨髓瘤浆细胞恶性增生可引起 POEMS 综合征^[4]。现将 1 例以 POEMS 综合征为首发表现的多发性骨髓瘤患者报道如下。

1 临床资料

男性患者, 49 岁, 2015 年 7 月因进行性腹胀在外院诊断为腹水伴浅表淋巴结肿大(恶性疾病待排), 脾大, 予以利尿等治疗效果不佳。2015 年 10 月因腹胀加重伴手足麻木入住本科。查体: 神清, 精神差, 全身皮肤颜色较黑, 两侧颈部、腋窝及腹股沟可触及多枚 1.5 cm × 2 cm 大小淋巴结, 质韧, 无触痛, 活动一般, 心肺体检阴性, 腹显著膨隆, 腹壁紧绷, 腹肌紧张, 腹部皮肤表面未见静脉曲张, 触诊不满意, 无压痛及反跳痛, 移动性浊音(+), 双下肢轻度浮肿。实验室检血常规、肝肾功能电解质、乳酸脱氢酶、抗核抗体全体及肿瘤标志物正常, $\beta 2$ -微球蛋白 4.90 mg/L (参考值 0.7 ~ 1.8 mg/L) 轻度升高, 甲状

腺功能示: 游离三碘甲腺原氨酸 1.58 pmol/L (参考值 2.0 ~ 7.1 pmol/L), 游离甲状腺素及促甲状腺激素正常。睾酮 0.96 nmol/L (参考值 8.64 ~ 29 nmol/L) 下降。右颈部淋巴结病理示: 倾向为淋巴反应性增生, 不能完全排除 Castleman 病。头颅、肋骨、脊柱、骨盆及四肢 X 射线检查: 右侧髋关节骨质破坏, 其余未见异常。全身 18F-FDG 代谢显像: 左侧肩胛骨、左侧胸锁关节及右侧髋臼局部骨质破坏, 18F-FDG 代谢增高, T₃ 椎体、L₅ 椎体高密度影, 18F-FDG 代谢稍增高, 考虑为转移性骨肿瘤可能(见图 1)。肌电图: 双上肢神经以脱髓鞘损害为主, 双下肢神经轴索损害合并脱髓鞘损害。腹水及外周血免疫固定电泳见单克隆条带, 属于免疫球蛋白 G λ 型 M 蛋白血症。血管内皮生长因子 996 pg/ml (北京海思特临床检验所, 参考值 0 ~ 300 pg/ml) 升高。行骨髓细胞学: 骨髓有核细胞增生活跃, 粒、红二系可见病态改变。骨髓病理: 骨髓像示造血组织增生活跃, 其他未见异常。骨髓染色体: 46, XY。骨髓免疫分析: 有核红细胞约占全部有核细胞的 2.65%; 淋巴细胞约为 12.0%, 以 T 淋巴细胞为主, CD4/CD8 比值倒置; 粒细胞约为 67.0%, CD64 指数弱阳性。患者有周围神经病、M 蛋白血症、皮肤改变(色素沉着)、内分泌功能紊乱(睾酮降低)及脏器肿大, 有全身性水肿、骨骼受累及血管内皮生

收稿日期: 2017-03-13

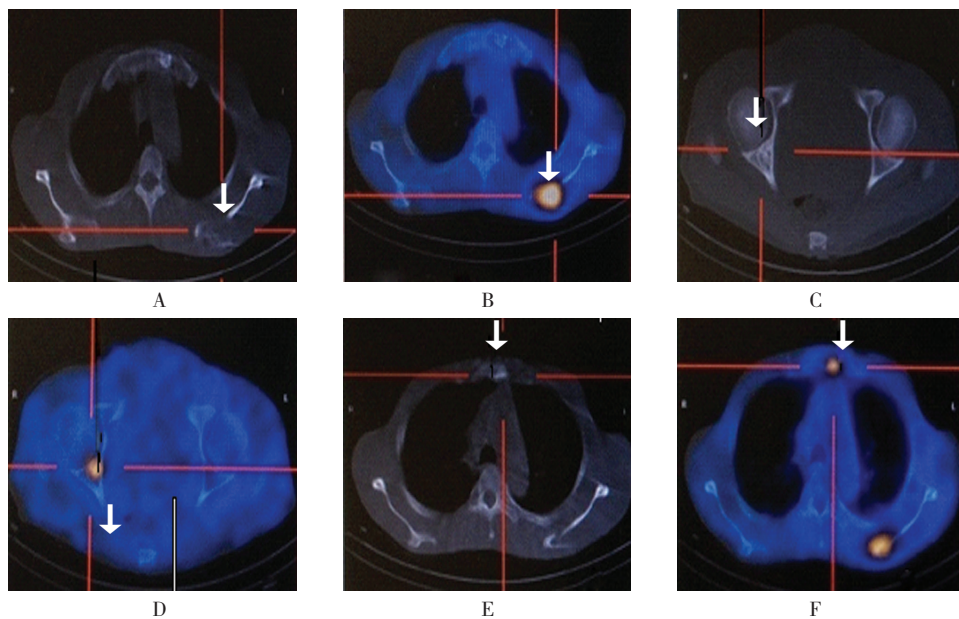
* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81670179)

[通信作者] 翟志敏, E-mail: zzzm889@163.com

长因子升高,符合 2014 年 Dispenzieri 的 POEMS 综合征诊断标准。考虑 POEMS 综合征常伴发浆细胞瘤,尤其骨髓瘤可能,建议骨质破坏处行病理活检检查,患者拒绝。POEMS 综合征尚无特效疗法,主要的治疗方案来自于个案报道或来源于其他浆细胞异常疾病,包括激素、免疫抑制剂、手术、放疗及自体干细胞移植,予甲强龙 40 mg/d 联合环磷酰胺 1.0 g/次,1 次/周,治疗 1 个疗程,同时予利尿、护胃,腹胀好转出院。对于年轻 POEMS 综合征患者自体干细胞移植可作为一线治疗,患者拒绝。患者出院后规律口服泼尼松 45 mg/d,复方环磷酰胺 50 mg/d,腹胀手足麻木再次出现。

患者 2016 年 7 月前因腹胀再次进行性加重伴多汗、四肢多毛及皮肤色素沉着再次入院(见图 2A)。查体:神清,颈部、腋窝及腹股沟可触及 1.5 cm × 2 cm 肿大淋巴结多枚,质韧,无触痛,活动尚可,心肺(-),腹膨,肝脾触诊不满意,移动性浊音(+),全腹无压痛及反跳痛,双下肢无水肿,四肢体毛浓密,NS(-)。血常规肝肾功能电解质乳酸脱氢酶正常,血免疫固定电泳:免疫球蛋白 G、 λ 轻链在 Y 区可见单克隆条带,属于免疫球蛋白 G、 λ 型 M 蛋白血症。复查胸腹盆 CT 平扫:双肺少许炎症伴纤维化灶;心包及胸腔积液;腹盆腔大量积液;脾大;左侧肩胛骨见膨胀性骨质破

坏,右侧髌臼及胸骨柄左侧类圆形混杂密度,部分胸腰椎类圆形高密度影;双侧腋窝及腹膜后、双侧腹股沟区多发中小淋巴结;脾大(见图 2B、C)。骨科会诊建议行左肩胛骨 CT+3D:左侧肩胛骨占位, T_2 、 T_8 椎体、胸骨柄左侧病变,左侧锁骨肩峰端及肱骨大结节内高密度影,骨岛(见图 3)。行左肩胛骨活检病理:免疫组织化学 CD56(+),Vimentin(+),CD34(-),CD3(-),CD5(-),Pax-5(-),CD38(-),CD138(+),K 链 < λ 链, Ki67(+) 约 40%,考虑为浆细胞骨髓瘤(见图 4)。患者骨组织活检有浆细胞瘤、异常单克隆 M 蛋白及多发骨质破坏,诊断活动性多发性骨髓瘤明确,最终确诊为多发性骨髓瘤伴 POEMS 综合征(免疫球蛋白 G λ 型,ISS 分期 II 期 A 组, D ~ S 分期 III 期 A 组)。按照多发性骨髓瘤的治疗方案,予 VRD 方案(硼替佐米 1.3 mg/m²,第 1、4、8 和 11 天静脉注射;来那度胺 25 mg/d,口服,第 1 ~ 21 天;地塞米松 20 mg/d,第 1 ~ 4 天,第 8 ~ 11 天,第 15 ~ 18 天)化疗,3 周后患者无腹胀、多汗及双足麻木,皮肤色泽恢复正常,复查 CT 未见肝脾淋巴结肿大,查血指标:单克隆 M 蛋白消失,血管内皮生长因子、甲状腺指标恢复正常,达完全缓解。继续 VRD 方案治疗 3 个疗程,准备行自体干细胞移植。



A: 左侧肩胛骨局部骨质破坏; B: 左侧肩胛骨高代谢灶; C: 右侧髌臼局部骨质破坏; D: 右侧髌臼局部高代谢灶; E: 左侧胸锁关节局部骨质破坏; F: 左侧胸锁关节局部高代谢灶

图 1 患者全身 18F-FDG 代谢显像结果

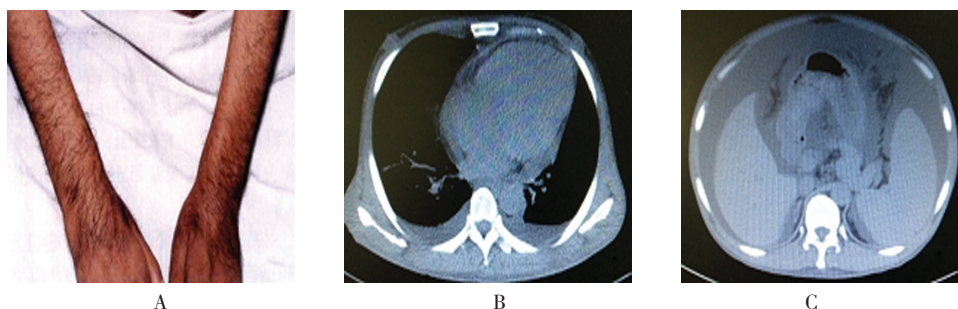


图 2 患者皮肤色素沉着、胸腹盆 CT 平扫结果

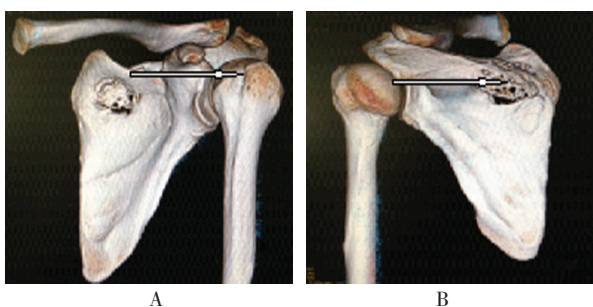


图 3 患者左侧肩胛骨 CT 三维重建结果

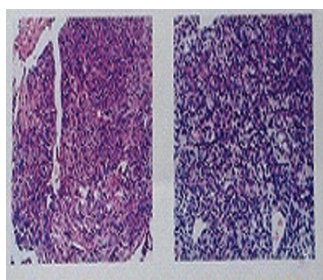


图 4 左肩胛骨病理结果

2 讨论

POEMS 综合征的病因及发病机制目前不清楚, 文献报道倾向于多种因素导致发病, 包括如单克隆性浆细胞异常增生、14q32 染色体易位和 13q14 染色体缺失、EB 病毒和人类疱疹病毒 8 型感染、前炎症细胞因子和血管内皮生长因子的过度生成在该综合征的发生、发展中可能起重要作用, 尤其是血清血管内皮生长因子水平的变化与疾病活动度相关^[5]。本例患者以多浆膜腔积液、手足麻木及肝脾淋巴结肿大为早期表现, 完善甲状腺功能、睾酮、肌电图、血免疫固定电泳及血管内皮生长因子检查。患者有周围神经病、M 蛋白血症、皮肤改变(色素沉着)、内分泌功能紊乱(睾酮显著降低)及脏器肿大, 有全身性水肿、多发骨质破坏及血管内皮生长因子升高, 符合 2014 年

Dispenzieri 的诊断标准, 历时 3 个月诊断为 POEMS 综合征^[6]。POEMS 综合征可出现全身多系统损害, 早期表现不典型, 无特异性诊断指标, 且临床罕见, 临床医师缺乏对 POEMS 综合征的认识, 容易误诊、漏诊。因此, 需提高临床医师对本病的认识, 注意完善相关检查, 早期诊断 POEMS 综合征, 减少误诊误治, 减轻患者的痛苦及经济负担。POEMS 综合征是一种副瘤综合征, 常伴发其他浆细胞疾病。患者早期诊断为 POEMS 综合征, 经左肩胛骨活检病理提示有浆细胞瘤, 患者存在单克隆 M 蛋白及多发性骨质破坏, 符合国际骨髓瘤工作组的指南诊断标准, 诊断为活动性多发性骨髓瘤, 最终确诊为多发性骨髓瘤伴 POEMS 综合征^[7-9]。国内外报道多发性骨髓瘤并发髓外病变的发生率较低, 为 3.9% ~ 19.0%, 多发性骨髓瘤初诊时伴随髓外病变的发生率为 7% ~ 18%^[10]。POEMS 综合征的临床表现发生较多发性骨髓瘤早, 本研究诊断 POEMS 综合征的同时未能对病变骨质及时行病理活检证实是否存在浆细胞瘤, 存在不足之处, 因此对于 POEMS 综合征伴骨质破坏的患者应及时行病理活检检查, 若能早期诊断并控制 POEMS 综合征可能阻止骨髓瘤的发生, 对骨髓瘤患者的长期生存率和生存质量具有重要的临床意义。与病变局限于多发性骨髓瘤的患者相比, 伴随髓外病变者对治疗的反应较差, 预后不良, 以硼替佐米、来那度胺联合糖皮质激素对髓外病变有效, 对于多发性骨髓瘤伴随髓外病变的年轻患者是最好的一线方案^[11]。本研究患者给予硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松联合化疗, POEMS 综合征的临床表现, M 蛋白消失, 内分泌异常恢复, 临床疗效显著。所以新药蛋白酶体抑制剂硼替佐米和免疫调节剂来那度胺可以明显提高多发性髓外浆细胞患者的无进展生存和总生存率, 仍需大量的临床资料予以证实。

综上所述, 笔者报道的以 POEMS 综合征为首发

症状的多发性骨髓瘤, 查阅既往文献, 罕见有起源于 POEMS 综合征的多发性骨髓瘤的丰富临床及影像学特征, 通过本例复习进一步提高认识, 对于多系统浸润尤其伴有髓外病变的多发性骨髓瘤患者, 新药物如蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的应用, 能取得良好的临床疗效。

参 考 文 献:

- [1] CUI R T, HUANG X S, SHI Q, et al. POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) syndrome in China[J]. Intern Med J, 2011, 41(6): 481-485.
- [2] LI J, ZHOU D B, JIAO L, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China[J]. Ann Hematol, 2011, 90(7): 819-826.
- [3] DU Y F, WANG J Z. Clinical analysis of 31 cases in POEMS syndrome[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2001, 7(4): 527-531.
- [4] MULLEMAN D, GAXATTE C, GUILLERM G, et al. Multiple myeloma presenting with widespread osteosclerotic lesions[J]. Joint Bone Spine, 2004, 71(1): 79-83.
- [5] DSOUZA A, HAYMAN S R, BUADI F, et al. Ne utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and followup of patients with POEMS syndrome[J]. Blood, 2011, 118(17): 4663-4665.
- [6] DISPENZIERI A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2014, 89(2): 214-223.
- [7] MOHTY B, EL-CHIKH J, YAKOUB-AGHA I, et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations[J]. Haematologica, 2010, 95(2): 311-319.
- [8] MORAWSKA M, GRZASKO N, KOSTYRA M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients[J]. Hematol Oncol, 2015, 33(4): 113-119.
- [9] DIMOPOULOS M A, MATEOS M V, RICHARDSON P G, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study[J]. Eur J Haematol, 2011, 86(1): 23-31.
- [10] BLADÉ J, DE LARREA C F, ROSIÑOL L. Extramedullary involvement in multiple myeloma[J]. Haematologica, 2012, 97(11): 1618-1619.
- [11] BLADÉ J, FERNÁNDEZ DE LARREA C, ROSIÑOL L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3805-3812.

(李科 编辑)