



[ DOI ] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.019

## · 病例报告 ·

## 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症合并 POEMS 综合征一例

王晓月 王棕 鲁慧 梁智皓 丁慧芳

[ 关键词 ] POEMS 综合征; 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症; 伊沙佐米; 自体造血干细胞移植

[ 中图分类号 ] R55 [ 文献标识码 ] B

患者,男,44岁,因“右下肢无力伴行走不稳定2个月”于2020年1月至胜利油田中心医院神经内科就诊。患者5个月前因左下肢及左脚麻木无力于当地医院就诊,应用甲钴胺等治疗后未见好转。2个月前患者出现右下肢无力,足底感觉障碍,行走不稳定,不能自行站立。既往史无特殊。体格检查:皮肤黏膜无明显异常,浅表淋巴结未触及肿大,心肺检查无明显异常,腹部柔软,无压痛及反跳痛,肝脾肾未触及肿大,双下肢无明显水肿;专科检查:双侧上肢肌力4级,双侧下肢肌力2级,呈跨阈步态,肌张力正常,双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射对称(-),双侧膝反射、跟腱反射对称(-)。实验室检查结果:血常规:WBC计数正常,Hb 160 g/L,PLT计数  $504 \times 10^9/L$ 。生化检查:ALT 66 U/L,AST正常,葡萄糖(GLU)6.62 mmol/L,白蛋白(Alb)36.9 g/L, $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)160 U/L,甘油三酯(TG)2.25 mmol/L, $Ca^{+}$ 、 $K^{+}$ 、 $Na^{+}$ 均正常。IgG、IgM及IgA均正常。24h尿蛋白定量:阴性。自身免疫性周围神经病抗体:Sulfatide抗体IgG(+),自身免疫性脑炎、中枢神经系统脱髓鞘系列抗体谱均为阴性。胸椎MRI检查结果:T1WI上胸椎信号普遍性信号略降低;胸骨骨质异常信号。胸部CT检查结果:胸骨柄骨质破坏。PET-CT检查结果:胸骨、左锁骨胸骨端、右第7后肋、左第8肋骨及胸第8右侧横突骨质破坏伴糖代谢增高,局部蜂窝状改变,较大者约29.5 mm × 25.5 mm × 20.2 mm,位于胸骨柄,最大SUV值6.3。肌电图检查结果:多发周围神经损伤(感觉、运动纤维均受累,轴索损伤与髓鞘并存,远、近端均受累)。

作者单位:261053 山东潍坊,潍坊医学院(王晓月、王棕、鲁慧、梁智皓、丁慧芳);胜利油田中心医院血液科(王棕、丁慧芳)

通讯作者:丁慧芳,E-mail:dingmx2008@126.com

腰椎穿刺结果:脑脊液压力正常,脑脊液潘氏试验弱阳性。入院诊断:多发单神经病,颈、腰椎间盘突出症。予甲强龙每日1次、每次1000 mg、连续5日和免疫球蛋白每日1次、每次35 g、连续5日静脉滴注治疗,症状缓解后出院。院外患者长期口服甲泼尼龙(每日20 mg)治疗。2020年4月患者因“双上肢无力”再次入住胜利油田中心医院神经内科,以双上肢近端无力为著,其余症状较前相仿。进一步完善相关检查,血清蛋白电泳:M蛋白0.945 g/L。血清游离轻链: $\kappa$ 轻链正常, $\lambda$ 轻链232.50 mg/L(5.71 ~ 29.30 mg/L,括号内为正常参考值范围,以下相同), $\kappa/\lambda$ 0.05(0.26 ~ 1.65)。血清免疫固定电泳:单克隆免疫球蛋白类型IgG- $\lambda$ 型。尿游离轻链: $\kappa$ 轻链22.00 mg/L(3.30 ~ 19.40 mg/L), $\lambda$ 轻链正常, $\kappa/\lambda$ 2.07。泌乳素:14.09 ng/ml(2.64 ~ 13.13 ng/ml)。心脏超声检查未示异常。胸骨骨髓形态学分析结果未见明显异常。骨髓流式细胞术未检查到明显的浆细胞。骨髓活检:骨髓增生大致正常,粒、红、巨三系细胞增生,少量浆细胞散在成簇分布。骨髓病理结果:骨髓细胞蜡块及涂片中可见大量红细胞及少量中性粒细胞、淋巴细胞,未见肿瘤细胞。左侧腓肠肌穿刺活检:送检穿刺活检标本中未见淀粉样变性,刚果红染色(罗氏机染)(-)。患者拒绝行胸骨柄活检,要求出院。2020年8月14日患者至上级医院就诊,脑脊液免疫指数和寡克隆分析结果:单克隆免疫球蛋白IgG- $\lambda$ 阳性。骨髓流式细胞学检查无明显异常。肌电图检查结果:多发性周围神经损害,运动和感觉神经轴索伴髓鞘损害,下肢为重。血管内皮细胞因子(VEGF)1300.25 pg/ml(<160.00 pg/ml)。胸骨柄骨活检组织病理结果提示浆细胞瘤。最终诊断:意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS),POEMS综合征。分别于2020年9月7日、10月10日、11月12日、12月12日给予“ICD方案(伊沙佐米4 mg d1、

[ 8 ] Song W, Wen J, Zhang J, et al. Short-Term Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection in Perioperative Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [ J ]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 8542262.

[ 9 ] Lamanna DL, McDonnell ME, Chen AF, et al. Perioperative Identification and Management of Hyperglycemia in Orthopaedic Surgery [ J ]. J Bone Joint Surg Am, 2022, 104(23): 2117-2126.

[ 10 ] Grant B, Chowdhury TA. New guidance on the perioperative management of diabetes [ J ]. Clin Med ( Lond ), 2022, 22(1): 41-44.

[ 11 ] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis [ J ]. JAMA, 2016, 316(3): 313-324.

[ 12 ] American Diabetes Association Professional Practice C. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2024 [ J ]. Diabetes Care, 2024, 47( Suppl 1 ): S295-S306.

[ 13 ] Pennington Z, Lubelski D, Westbroek EM, et al. Persistent Postoperative Hyperglycemia as a Risk Factor for Operative Treatment of Deep Wound Infection After Spine Surgery [ J ]. Neurosurgery, 2020, 87(2): 211-219.

[ 14 ] Tsang ST, Gaston P. Adverse peri-operative outcomes following elective total hip replacement in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [ J ]. Bone Joint J, 2013, 95-B(11): 1474-1479.

( 收稿日期: 2023-09-21 )

( 本文编辑: 高婷 )

8、15,环磷酰胺 0.8 g d1,地塞米松 30 mg d1~2,20 mg d8~9、15~16,22~23)”化疗 4 个疗程。于第 3 疗程化疗结束后,复查免疫球蛋白:IgM 及 IgG 均正常,IgA 0.69 g/L(0.71~3.35 g/L)。血清游离轻链: $\kappa$  1.65 g/L, $\lambda$  1.42 g/L, $\kappa/\lambda$  正常。免疫固定电泳:阳性。血清蛋白电泳:M 蛋白 1.68 g。VEGF 正常。患者临床症状较前减轻,但仍不能独立行走。于 2021 年 3 月 25 日予外周血自体造血干细胞移植(ASCT)治疗,移植前予大剂量美法仑(200 mg d3,200 mg d2)预处理。5 月 17 日复查血常规、生化功能均无明显异常;免疫固定电泳:阴性;免疫球蛋白及血清游离轻链均恢复正常,疗效评价为完全缓解(CR),且患者四肢无力缓解,能独立行走。随访至 2021 年 12 月 29 日患者病情仍为 CR 状态。

## 讨 论

POEMS 综合征是一种罕见的单克隆浆细胞增殖障碍性疾病,临床特征为多神经病变、器官肿大、内分泌失调、M 蛋白血症、皮肤病变等<sup>[1]</sup>。目前具体的病因尚不清楚,促炎因子和 VEGF 的过度生成会导致微血管病、血管通透性增加、新生血管形成、多发性神经病和血小板增多等<sup>[2]</sup>。研究显示,PLT 和浆细胞是 VEGF 的主要来源<sup>[3]</sup>,且血浆 VEGF 水平与疾病活动明显相关。

POEMS 综合征为慢性进展性病程,患者首发表现最常见为多发神经病变<sup>[4]</sup>。由于其罕见性及临床表现的复杂性,易出现误诊及漏诊。本例患者最初表现为典型的周围神经损害症状,病情进行性加重,由双足开始向上发展,具有对称性、由肢体远端向近端进展的特点,并伴有脱髓鞘病变。实验室检查结果提示 M 蛋白阳性、VEGF 水平升高、PLT 计数增多、血脂异常及泌乳素升高,PET-CT 发现多部位骨质破坏,符合 POEMS 综合征的诊断标准。POEMS 综合征骨质破坏的特点为硬化性或硬化性与溶骨性并存的骨损害,仅表现为溶骨性骨损害的非常少见<sup>[5]</sup>。本例患者 M 蛋白 < 30 g/L,胸骨活检提示浆细胞瘤,临床上无高钙血症、肾功能损伤、贫血表现,受累与非受累血清游离轻链比值为 18.6,MRI 检查未见明显骨质破坏,PET-CT 提示胸骨骨质破坏范围较大伴有代谢增高,但是胸骨骨髓形态细胞学、流式细胞学及活检均未检测到明显单克隆浆细胞,故不考虑多发性骨髓瘤的诊断,最终诊断为意义未明的 MGUS 合并 POEMS 综合征。

目前尚无针对 POEMS 综合征的标准疗法,主要的治疗方案包括蒽环类药物、免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和 ASCT。由于疾病的罕见性,缺乏大型临床试验,目前发表的研究主要集中在病例报告及临床回顾性研究等方面。具体哪一种方案为 POEMS 综合征患者的最佳一线治疗尚不清楚。

来那度胺具有显著的抗 VEGF 和抗浆细胞作用,能迅速降低患者血液学和神经学指标、减轻其临床症状;在治疗 POEMS 综合征方面,其安全性及有效性已得到证实<sup>[6]</sup>。一项临床回顾性研究显示,12 例患者接受低剂量来那度胺治疗后,血液学总体缓解率为 77%,VEGF 反应率为 91%<sup>[7]</sup>。Royer 等<sup>[8]</sup>报道了接受来那度胺治疗的 20 例 POEMS 综合征患者,其中 13 例患者获得 CR,5 例患者获得部分缓解(PR),血清 VEGF 水平明显降低。此外,在接受 ASCT 治疗前,应用来那度胺治疗可预防植入

综合征<sup>[9]</sup>。

近年来,硼替佐米也被尝试用于 POEMS 综合征的治疗,且取得较好的疗效<sup>[10]</sup>。He 等<sup>[11]</sup>报告了 20 例接受硼替佐米治疗方案的患者,血液学缓解率为 76.5%,VEGF 缓解率为 88.2%。但硼替佐米仍有加重患者神经损害可能性。伊沙佐米目前主要应用于多发性骨髓瘤的治疗,与硼替佐米相比,伊沙佐米具有更好的组织渗透性。我国的一项临床对照研究表明,伊沙佐米对患者的无病生存期是有益的,且附加毒性更小<sup>[12]</sup>。目前尚无关于伊沙佐米治疗 POEMS 综合征相关的报道。由于伊沙佐米给药方便,神经毒性较小,我们选择了伊沙佐米联合化疗后进行 ASCT 治疗,本例患者疗效评价达到 CR,这为伊沙佐米治疗 POEMS 综合征提供了积极的临床证据。

ASCT 是目前公认的治疗 POEMS 综合征的有效手段。Yu 等<sup>[13]</sup>最新研究结果显示,在接受 ASCT 治疗的患者中,2010 年、2010~2014 年和 2015~2019 年 3 个时间段的 5 年总生存(OS)率分别为 70.0%、85.4% 和 92.2%。目前,尚无关于 POEMS 综合征患者接受硼替佐米治疗后 OS 和 PFS 的报道。伊沙佐米联合 ASCT 治疗可能是治疗 POEMS 综合征一种安全有效的方法,目前尚需要更多的临床研究数据来证实。

## 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.
- [2] Gherardi R, Bélec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome[J]. Blood, 1996, 87(4): 1458-1465.
- [3] Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome[J]. Muscle Nerve, 2000, 23(7): 1051-1056.
- [4] 陈燕语, 杨晓娟, 杨彦龙, 等. 以皮肤变黑、行走不稳为表现的 POEMS 综合征一例[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(7): 495-496.
- [5] Dispenzieri A, Kyle R, Lacy M, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome[J]. Blood, 2003, 101(7): 2496-506.
- [6] Li J, Huang XF, Cai QQ, et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome[J]. Am J Hematol, 2018, 93(6): 803-809.
- [7] Cai QQ, Wang C, Cao XX, et al. Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(4): 325-330.
- [8] Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients[J]. Am J Hematol, 2013, 88(3): 207-212.
- [9] Jaccard A. POEMS Syndrome: Therapeutic Options[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(1): 141-151.
- [10] Riva M, Lessi F, Berno T, et al. Bortezomib-based regimens in patients with POEMS syndrome: a case series in newly diagnosed and relapsed patients[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(8): 2067-2070.
- [11] He H, Fu W, Du J, et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen[J]. Br J Haematol, 2018, 181(1): 126-128.
- [12] Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study[J]. Haematologica, 2017, 10(1): 137.
- [13] Yu Y, Gao X, Zhao H, et al. Treatment and outcomes of POEMS syndrome: changes in the past 20 years[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(8): 145.

(收稿日期: 2022-01-14)

(本文编辑: 余晓曼)