

## · 论著 ·

## 伴Castleman病的POEMS综合征1例并文献复习\*

刘明锁\* 曲志刚

义乌市中心医院血液科 (浙江 义乌 322000)

【摘要】目的 报道1例伴Castleman病的POEMS综合征临床特点及诊疗效果。方法 对1例“渐进性四肢麻木无力1年余”为主诉的患者进行临床分析及治疗，总结临床特点。结果 患者以四肢远端无力、麻木、疼痛伴淋巴结肿大为主要表现，辅助检查提示血小板增多，血VEGF水平明显升高，血免疫固定电泳阳性，淋巴结活检符合混合型Castleman病，合并脾大、周围神经病变，最终确诊为POEMS综合征。经过来那度胺、硼替佐米等药物治疗后，患者周围神经病变症状明显改善。结论 POEMS综合征是一种少见的副肿瘤综合征，与浆细胞病变密切相关。其临床表现复杂，易误诊、漏诊，需综合分析患者临床表现及辅助检查结果，以免误诊、误治。

【关键词】POEMS综合征；Castleman病；硼替佐米

【中图分类号】R559

【文献标识码】A

【基金项目】义乌市科研计划项目(21-3-101)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.006

## POEMS Syndrome Associated with Castleman's Disease: A Case Report and Literature Review\*

LIU Ming-suo\*, QU Zhi-gang.

Department of Hematology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

**Abstract:** *Objective* To report the clinical characteristics and therapeutic effects of a case of POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-band, skin changes) syndrome associated with Castleman's disease. *Methods* The clinical data were reviewed for the case of POEMS syndrome with progressive limb numbness for more than 1 year. The clinical features and treatment of the patient were analyzed retrospectively to summarize the clinical characteristics. *Results* The patient developed a series of symptoms, including weakness, numbness, pain and lymph node enlargement. Auxiliary examination revealed thrombocytosis, significantly increased blood VEGF level, splenomegaly, peripheral splenomegaly and lymph node biopsy conformed to mixed Castleman's disease. The blood immunofixation electrophoresis was positive. This patient was finally diagnosed with POEMS syndrome associated with Castleman's disease. After treatment of lenalidomide, bortezomib and other drugs, the peripheral neuropathy symptoms improved significantly. *Conclusion* POEMS syndrome is a rare paraneoplastic syndrome, closely related to plasma cell pathology. The clinical manifestations are complex and easy to be misdiagnosed and missed. It is necessary to comprehensively analyze the patient's clinical manifestations and auxiliary examination results to avoid misdiagnosis and mistreatment.

**Keywords:** POEMS Syndrome; Castleman's Disease; Bortezomib

POEMS综合征是一种罕见的综合征，目前研究认为，该病的发生发展过程与浆细胞有关<sup>[1]</sup>。POEMS综合征于1980年首次提出<sup>[2]</sup>，其首字母分别代表多发性周围神经病变、器官肿大、内分泌疾病、M蛋白、皮肤改变，除此之外，其临床表现还包括视乳头水肿、血管外容量超负荷、骨质病变、血小板增多、红细胞增多、血管内皮生长因子水平升高等。Castleman病是一种淋巴增生性疾病，以淋巴结肿大为主要特点。临床表现型取决于淋巴结病变的类型，即单中心型(局限于一个区域)或多中心型。多中心型的患者通常会出现全身症状，如周围神经病变、膜性肾病、干燥综合征、系统性红斑狼疮、免疫性血小板减少等<sup>[3-4]</sup>。本文报道一例伴Castleman病的POEMS综合征患者的诊疗过程，以期提高对这种疾病的认识。

## 1 病例资料

张某，女，学生。2018开始出现双下肢远端无力伴麻木，向近端发展，后累及双上肢，双手指屈伸活动困难，行走需人搀扶，伴皮肤色素沉着，于外院神经内科就诊，体格检查示双上肢肌力III级，双下肢远端肌力0级，近端III级，腱反射未引出，双下肢中度水肿。辅助检查肌电图示多发周围神经损害电生理表现，运动、感觉神经轴索均有累及。给与营养神经等对症治疗后未明显缓解，四肢肌力进行性减退，并出现说话无力、四肢皮肤刺痛以及颈部淋巴结肿大，后就诊于外院血液科，完善浅表淋巴结彩超提示双侧颈部、锁骨上、腋下、腹股沟淋巴结肿大，

腹部B超示脾肿大。进一步完善右侧颈部淋巴结活检，病理诊断Castleman病(混合型)。骨髓常规：幼浆占1.5%，成浆占1.5%，骨髓活检、免疫分型、染色体未见异常。血清免疫固定电泳阳性，尿免疫固定电泳阴性，血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) >800 pg/mL(0-142 pg/mL)。综合患者多系统症状及阳性辅助检查结果，最终诊断为POEMS综合征。根据POEMS综合征预后分层标准<sup>[5]</sup>，该患者为低危组，于2019年4月开始予RD方案化疗(来那度胺+地塞米松)4疗程，治疗后患者皮肤色素沉着及刺痛好转，四肢远端肌力改善，但仍需借助扶手行走，呈跨阈步态，后患者为进一步治疗就诊于我院血液科。否认结核病史、食物药物过敏史，否认输血外伤史，否认放射性物质接触史，否认家族类似病史及遗传病史。

**1.1 实验室检查** 血清免疫固定电泳λ阳性，尿免疫固定电泳阴性，血清游离轻链κ链19 mg/L，λ链42.2 mg/L。血清VEGF>800 pg/mL(0-142 pg/mL)。泌乳素44.41 ng/mL(1.20-29.93 ng/mL)，免疫球蛋白A 4.66 g/L(0.70-4.00 g/L)，免疫球蛋白G 6.35 g/L(7.00-16.00 g/L)，免疫球蛋白M 4.65 g/L(0.40-2.30 g/L)，血常规示血小板计数 $377 \times 10^9/L$ ( $125 \sim 350 \times 10^9/L$ )，肌酐43.4 μmol/L(41.0~73.0 μmol/L)。骨髓常规：幼浆占1.5%，成浆占1.5%，骨髓活检、免疫分型、染色体未见异常。

**1.2 影像学检查** 肌电图提示多发运动神经传导速度减慢，波幅减低。多发感觉神经传导速度减慢，波幅减低。右胫神经、双腓神经未引出F波，双正中神经、双尺神经双胫神经、双腓神经潜

【第一作者】刘明锁，男，医师，主要研究方向：血液系统疾病。E-mail: 735614212@qq.com

【通讯作者】刘明锁

伏期均延长。多发周围神经损害电生理表现,运动、感觉神经轴索均有累及。浅表淋巴结彩超提示双侧颈部、锁骨上、腋下、腹股沟淋巴结肿大,腹部B超:脾肿大。

**1.3 组织病理检查** 右侧颈部淋巴结活检病理:淋巴结内淋巴滤泡增生,生发中心缩小,可见透明血管伸入,滤泡间区可见明显血管增生,多量浆细胞浸润,免疫组化:CD3(+),CD20(+),Ki-67(10%+),Bcl-2(+),Bcl-6(生发中心+),CD10(生发中心+),CD23(+),CyclinD1(-),CD138(+),Kappa(K)(+),Lambda( $\lambda$ )(+),HHV8(-)。结论:右颈部淋巴结Castleman病(混合型)。

## 2 诊疗结果

结合患者病史、临床表现及辅助检查,诊断为POEMS综合征伴Castleman病。该患者为低危组,已于2019年4月开始予RD方案化疗4疗程,治疗后患者周围神经损害表现得到改善,四肢远端肌力提高,但仍无法独立行走,后患者于2019年8月就诊于我院血液科,根据患者危险度分组为低危组,且后续治疗有自体造血干细胞移植意愿,调整治疗方案为PD方案(硼替佐米1.87mg d1、4、8、11,地塞米松20mg d1-2、4-5、8-9、11-12),化疗4疗程后,患者疼痛症状及远端肢体肌力明显好转,可独立行走,整体神经病变限制量表(overall neuropathy limitation Scale, ONLS)评分改善2分,复查血、尿免疫固定电泳阴性,疗效评价为血液学完全缓解,患者生活质量明显改善,后决定暂不考虑行自体造血干细胞移植治疗,目前仍在随访中。

## 3 讨论

POEMS综合征是一种罕见的疾病,患病人群年龄多在50-60岁左右,最初由Crow和Fukase描述<sup>[6]</sup>。目前的诊断标准将多发性周围神经病与单克隆浆细胞疾病定为强制标准,一项大型回顾性研究报道以上2种临床表现发生频率为100%<sup>[7]</sup>。主要标准包括Castleman病、硬化性骨病与VEGF水平升高,次要标准包括脏器肿大、血管外液体容量超载、内分泌疾病与皮肤病变。POEMS综合征诊断需符合2条强制标准、至少1条主要标准、至少1条次要标准<sup>[7]</sup>。

POEMS综合征发病机制尚未完全明确,目前认为单克隆浆细胞的功能异常与促炎因子水平的上调与POEMS综合征的发病有关,表现为多系统症状<sup>[8]</sup>。绝大部分浆细胞疾病为 $\lambda$ 轻链限制性表达<sup>[9]</sup>,可分泌大量VEGF,损伤血管内皮细胞,导致血小板在局部聚集,驱动缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )生成,而HIF-1 $\alpha$ 会进一步导致VEGF升高,加剧这个循环<sup>[8]</sup>。异常升高的VEGF可能与血管外容积超负荷、骨病变、血管以及神经病有关<sup>[10]</sup>。

Castleman病是一种罕见的淋巴增生性疾病,其与人类免疫缺陷病毒或人类疱疹病毒8关系密切,需在疑似POEMS综合征的患者中筛查<sup>[11]</sup>。根据临床表现不同, Castleman病可分为无症状的单中心型,与多症状(B症状,自身免疫性疾病,经典的POEMS综合征)的多中心型,多中心型可伴周围神经病变<sup>[12-13]</sup>。有研究报道,11%-25%的POEMS综合征可合并Castleman病<sup>[14]</sup>。POEMS综合征起病隐匿,最初可出现轻微临床症状,有研究报道患者最初仅以双下肢麻木起病,6年后最终确诊POEMS综合征<sup>[15]</sup>。

随着人们对POEMS综合征的认识不断深化,2017年北京协和医院李剑教授团队提出了首个预后模型<sup>[16]</sup>,其评分体系包括年龄、胸腔积液、肺动脉高压和估算肾小球滤过率。根据不同评分将患者分为低危(0分)、中危(1分)和高危(2-5分),不同分组的10年OS率分别为98%、75%、50%<sup>[16]</sup>,该预后评分系统也得到了美国梅奥诊所队列的验证<sup>[17]</sup>。

针对浆细胞的治疗是目前主要的治疗方法,硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,有研究报道了20例患者使用硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松治疗3个周期后,完全血液学缓解率为41%,部分血液学缓解率为35%,VEGF缓解率为88%<sup>[18]</sup>。来那度胺也是

治疗的一种选择,其具有免疫调节的作用,联合地塞米松治疗POEMS综合征,12个月的PFS为94%,所有患者的VEGF水平都有所下降,绝大部分患者的神经病变得到改善<sup>[19]</sup>。对于体能状态良好的患者,自体干细胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)的5年PFS可达70%以上<sup>[20]</sup>,但需警惕移植相关死亡以及严重并发症的风险,如移植失败、化疗后重度骨髓抑制、可能危及生命的重症感染等。

本组病例初始治疗给与RD方案治疗4疗程,达到血液学缓解(血免疫固定电泳转阴),该患者后续考虑不排除自体造血干细胞移植治疗, RD方案治疗后调整治疗方案为PD方案治疗4疗程,疗效评价仍为血液学缓解,ONLS评分改善2分,神经系统症状明显好转,患者可独立行走,皮肤色素沉着程度减轻,肢体疼痛缓解,生活质量明显提高。总体而言,该患者的POEMS综合征症候群得到了明显的改善,但仍需观察其后续疾病发展情况,必要时可行自体造血干细胞移植治疗,以追求更深度的疾病缓解。

## 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] Bardwick P A, Zvaifler N J, Gill G N, et al. Plasma cell dyscrasia with polynuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature [J]. Medicine, 1980, 59 (4): 311-22.
- [3] Dispenzieri A, Armitage J O, Loe M J, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease [J]. Am J Hematol, 2012, 87 (11): 997-1002.
- [4] Cai Q, Verma S C, Lu J, et al. Molecular biology of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus and related oncogenesis [J]. Adv Virus Res, 2010, 78: 87-142.
- [5] Wang C, Huang X F, Cai Q Q, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome [J]. Leukemia, 2017, 31 (1): 100-106.
- [6] CROW R S. Peripheral neuritis in myelomatosis [J]. Br Med J, 1956, 2 (4996): 802-804.
- [7] Dispenzieri A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (10): 951-962.
- [8] Keddie S, Lunn M P. POEMS syndrome [J]. Curr opin neurol, 2018, 31 (5): 551-558.
- [9] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2017, 92 (8): 814-829.
- [10] Scarlato M, Previtali S C, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: Role of angiogenic factors in the pathogenesis [J]. Brain, 2005, 128 (8): 1911-1920.
- [11] Bélec L, Mohamed A S, Authier F J, et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease [J]. Blood, 1999, 93 (11): 3643-3653.
- [12] Bitter M A, Komaiko W, Franklin W A. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome [J]. Cancer, 1985, 56 (1): 188-194.
- [13] Menke D M, Tiemann M, Camoriano J K, et al. Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies [J]. Am J Clin Pathol, 1996, 105 (3): 268-276.
- [14] Li J, Zhou D B, 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.
- [15] 包玉双, 宋伟, 齐建翔. POEMS综合征1例 [J]. 罕少疾病杂志, 2015, 22 (5): 1.
- [16] 李剑. 我如何诊断和治疗POEMS综合征 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (5): 368-371.
- [17] Kourelis T V, Dispenzieri A. Validation of a prognostic score for patients with POEMS syndrome: A mayo clinic cohort [J]. Leukemia, 2017, 31 (5): 1251.
- [18] 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.
- [19] Zagouri F, Kastiris E, Gavriatopoulou M, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: A systematic review and pooled analysis [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55 (9): 2018-2023.
- [20] D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): A single-center experience [J]. Blood, 2012, 120 (1): 56-62.

(收稿日期: 2022-02-27)

(校对编辑: 阮 靖)