

我如何诊断和治疗 POEMS 综合征

李剑

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:李剑,Email:lijian@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.004

How I diagnose and treat POEMS syndrome

Li Jian

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

POEMS 综合征是一组以周围神经病变、器官肿大、内分泌病变、M 蛋白以及皮肤改变为主要临床表现的罕见浆细胞病^[1]。其发病率不足 1/百万,目前已经列入我国首批罕见病目录。由于其罕见性、多系统受累及临床高度异质性,POEMS 综合征有着较高的漏诊和误诊率,发病至诊断中位时间约为 12 个月。另外,虽然 POEMS 综合征尚无标准治疗方案,但是积极有效的抗浆细胞治疗能够有效缓解症状、提高生活质量并延长生存。在本文中,笔者介绍一例典型病例的诊疗经过,与各位同道分享我们中心 POEMS 综合征的诊治经验。

一、典型病例

患者,男,46 岁,因“进行性双下肢麻木无力 8 个月”就诊。患者在入院前 8 个月无明显诱因逐渐出现双下肢末端麻木,逐渐向近心端发展,并出现下肢无力。在当地医院神经科诊断为“慢性格林巴利综合征”,给予静脉丙种球蛋白和泼尼松治疗,无明显疗效。入院前 3 个月病情进展至不能独立行走。入院前 1 个月开始不能站立,同时出现双上肢轻微麻木。病程中,曾有双下肢水肿,晨轻暮重。近 1 年半出现阳痿。近 1 年体重下降 10 kg。体格检查:消瘦,皮肤色深,变硬,躯干部可见多个 3~5 mm 红色血管瘤样皮疹,白甲;颈部触及多个直径约 1 cm 质韧淋巴结;双侧乳房 1 度大;心肺查体正常;肝脏不大,脾脏肋缘下 3 cm(质韧);双下肢可凹性水肿;双上肢肌力正常,双下肢远端肌力 0 级,近端肌力 3 级,腱反射未引出;总体神经病变限制性量表(ONLS)评分 7 分(上肢 1 分,下肢 6 分);眼底检查:

视乳头水肿;实验室检查:WBC $5.6 \times 10^9/L$,HGB 175 g/L,PLT $476 \times 10^9/L$;血清白蛋白 39 g/L,碱性磷酸酶(ALP)134 U/L,肌酐 64 mmol/L;甲状腺功能:血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)2.42 ng/L(参考值 1.8~4.1 ng/L),血清游离甲状腺素(FT4)0.99 ng/L(参考值 0.81~1.89 ng/L),促甲状腺素(TSH)6.79 mU/L(参考值 0.38~4.34 mU/L);性激素:血清促黄体生成素(LH)9.37 U/L(参考值 1.24~8.62 U/L),血清促卵泡成熟激素(FSH)19.63 U/L(参考值 1.27~19.26 U/L),血清雌二醇(E2)61.18 pmol/L(参考值 <47.00 pmol/L),血清睾酮 1.50 nmol/L(参考值 1.75~7.81 nmol/L),泌乳素 18.08 U/L(参考值 2.64~13.13 U/L);血清蛋白电泳阴性,血清免疫固定电泳 IgA- λ 阳性;血清血管内皮生长因子(VEGF)4 678 ng/L(参考值 <600 ng/L);骨骼 X 线片示“左侧髂骨可见直径 2 cm 骨质硬化”;CT 示“脾大、双侧少量胸腔积液”;超声心动图示“轻度肺动脉高压”;肺功能检查示“单纯弥散功能下降”。诊断为 POEMS 综合征。以来那度胺(25 mg/d,第 1~21 天)联合地塞米松(40 mg/d,第 1、8、15、22 天)治疗 3 个月,然后行自体造血干细胞移植(auto-HSCT),预处理为美法仑 200 mg/m²静脉给药。移植后 1 年复查:血清免疫固定电泳阴性,血清 VEGF 230 ng/L,ONLS 评分 3 分(上肢 0 分,下肢 3 分)。移植后 2 年复查:血清免疫固定电泳阴性,血清 VEGF 245 ng/L,ONLS 评分 2 分(上肢 0 分,下肢 2 分)。

二、POEMS 综合征的诊断

POEMS 综合征最常见的首发症状为周围神经

病变和水负荷增多(水肿、浆膜腔积液),首诊科室多为神经内科、肾内科(水肿)或消化科(腹水)。依照不同的临床症状相应地容易被误诊为慢性吉兰-巴雷综合征、慢性肾炎或结核性腹膜炎。大部分患者在首诊时除了主要症状外,往往已合并其他症状或体征,但常被首诊医师忽略。例如周围神经病变患者首次就诊于神经科时多数已出现皮肤改变、男性乳腺发育/阳痿、肢体水肿、甲状腺功能减退症等。如果专科医师能够关注其专科外的症状和体征,应能显著降低漏诊率。

POEMS 综合征为临床诊断,需要结合患者的症状、体征、影像学以及实验室检查结果进行综合诊断。诊断需要符合以下 2 条强制标准、至少 1 条主要标准和至少 1 条次要标准^[2]:

强制标准:①周围神经病变;②单克隆浆细胞增殖(M 蛋白阳性或浆细胞瘤)。

主要标准:①Castleman 病;②硬化性骨病;③VEGF 水平升高。

次要标准:①器官肿大;②水负荷增加;③内分泌病变;④皮肤改变;⑤视乳头水肿;⑥血小板增多症/红细胞增多症。

以上标准虽然看似简单,但要注意一些细节问题。例如,M 蛋白几乎均为 λ 轻链,包括 IgA- λ 、IgG- λ 或单纯 λ 轻链型,因此若诊断 κ 型 POEMS 综合征要非常小心。再如内分泌病变里面,单纯甲状腺功能减退症或者糖尿病并不能作为诊断标准,而男性性腺异常包括乳房发育和阳痿是相对特征性改变。皮肤改变里面,只有肾小球样血管瘤才是疾病最为特异性的皮肤改变。硬化性骨病也是 POEMS 综合征的特征性改变,一般在影像学上可以表现为单纯硬化、单纯溶骨以及硬化+溶骨的混合型病变,以混合型病变最为常见,部位以骨盆和脊柱多见^[3]。血清 VEGF 升高是 POEMS 综合征特异性的诊断指标,若以 $>1\ 200\ \text{ng/L}$ 为阈值,其诊断 POEMS 综合征的特异性、敏感性分别为 90%、84%^[4]。

另外,在临床实践中,我们还会碰到一些非典型的 POEMS 综合征。最近,我们报告了 13 例无 M 蛋白的 POEMS 综合征变异型,这些患者除了没有检测到 M 蛋白外,均有典型的神经病变,符合 2~3 条主要标准(均有 VEGF $>2\ 000\ \text{ng/L}$ 、Castleman 病、硬化性骨病)以及几乎所有的次要标准。所有 13 例患者给予标准抗浆细胞治疗,均获得很好的疗效^[5]。因此,从临床表现、VEGF 水平以及治疗转归看,这些患者应属于 POEMS 综合征范畴。没有检

测到 M 蛋白的原因可能在于检测水平受限、M 蛋白水平低于检测阈值等。临床上同样也可以见到没有周围神经病的不典型 POEMS 综合征,这应该更容易理解。在我们的大型队列研究(>600 例),约 50% 的患者并非以周围神经病变为首发症状。例如,约 10% 的患者是以腹水为首发症状,最终发展为伴有周围神经病变的典型 POEMS 综合征。设想一下,这些腹水患者在初次就诊时可能就会被诊断为“无周围神经病的 POEMS 综合征变异型”,事实上他们只是“on the way”的典型 POEMS 综合征。当然,我们不能盲目扩大“POEMS 综合征变异型”的诊断,必须进行谨慎的综合判断,特别是需要多个典型临床表现(Castleman 病、硬化性骨病、皮肤血管瘤等)以及血清 VEGF 升高的支持。

三、POEMS 综合征的预后分层

近年来,POEMS 综合征患者的生存已经获得了显著改善。梅奥诊所队列的 10 年总生存(OS)率达 79%^[6],我们中心的 5 年、10 年 OS 率分别为 84%、77%^[7]。既往的一些研究认为,水肿、浆膜腔积液、Castleman 病、肾功能不全和视乳头水肿等可能都是 POEMS 综合征的不良预后因素,但是一直都缺乏整体的预后模型。2017 年,我们利用单中心 362 例 POEMS 综合征的预后数据,建立了国际上首个预后模型^[7]。我们利用年龄 >50 岁(1 分)、胸腔积液(1 分)、肺动脉高压(1 分)和表皮生长因子受体(EGFR) $<30\ \text{ml/min/1.73}\ \text{m}^2$ (2 分)将患者分为低危(0 分)、中危(1 分)和高危(2~5 分),低危、中危、高危患者的 10 年 OS 率分别为 98%、75%、50%。我们的预后模型得到了梅奥诊所队列的验证^[8]。

四、POEMS 综合征的疗效评价和治疗目标

POEMS 综合征的疗效评价应该是综合的疗效评价,主要包括:①临床疗效:评价神经病变、水负荷、肺动脉高压等主要临床异常的改善情况;②血液学疗效:评价 M 蛋白的清除情况;③血清 VEGF 疗效:评价血清 VEGF 的下降水平。

在临床疗效评价方面,不仅要选取重要的临床损害(危及患者生活质量/生存)进行评价,还要考虑到评价的客观化、标准化、可量化原则。例如,我们采用 ONLS 评分进行神经病变量化评价,积分下降 1 分为有效。在腹水评价方面,我们结合影像学进行半定量评价。

与其他浆细胞病不同的是,POEMS 综合征的血液学疗效评价相当困难。这是因为患者的 M 蛋白水平较低,只有约半数患者血清蛋白电泳阳性,M

蛋白超过5 g/L者仅占10%,血清游离轻链的异常率也只有不到15%^[9]。因此,很难采用骨髓瘤或者轻链型淀粉样变的疗效标准对POEMS综合征患者进行定量评价,绝大多数患者只能采用血清免疫固定电泳是否转阴进行疗效评价,分为血液学完全缓解(CR_H, 血尿免疫固定电泳转阴)和未达CR_H。

血清VEGF是比较好的用于诊断和监测疾病活动度的指标,包括:CR_V(血清VEGF完全达到正常、PR_V(基线血清VEGF > 1 200 ng/L且降低 > 50%)、PD_V(血清VEGF > 1 200 ng/L且升高 > 50%),其他定义为未缓解(NR_V)^[10]。

临床疗效虽然是最主要的治疗目标,但是神经病变的改善相对比较缓慢,一般在治疗6个月后才起效,在24个月左右达到平台期。如果将神经病变改善作为治疗目标,可能会出现过度治疗。我们近期的一项研究结果显示,血清VEGF疗效可能是较为合适的替代指标。与NR_V患者相比,CR_V、PR_V患者有着更好的无进展生存(PFS)和OS(3年PFS率分别为88%、80%、55%,3年OS率分别为97%、95%、63%)^[10]。同样,监测血清VEGF水平变化也能更早发现疾病复发。因此,POEMS患者的治疗目标应该设定为CR_V,或PR_V+临床改善。

五、POEMS综合征的一线治疗选择

一般的支持治疗包括内分泌激素替代、利尿消肿、康复功能锻炼、抑郁症的心理支持和药物干预等对于POEMS综合征患者非常重要,可以有效改善生活质量。

抗浆细胞治疗是POEMS综合征的主要治疗手段,常用的抗浆细胞治疗包括auto-HSCT、美法仑联合地塞米松(MD方案)、来那度胺联合地塞米松(RD方案)、硼替佐米联合地塞米松(BD方案)等。我们单中心138例患者的回顾性研究发现,auto-HSCT组CR_H率、CR_V率分别为50%、72%,神经缓解率达90%,5年PFS率、OS率分别为76%、94%。虽然auto-HSCT有着较高的移植相关并发症(植入综合征、肾功能不全、水负荷恶化等)发生率,但移植前短程诱导治疗(如RD方案)可有效减少并发症的发生^[11]。在本中心的一项早期前瞻性研究中,MD方案的神经缓解率达100%,CR_H率、CR_V率分别为40%、96%^[12]。在本中心最近完成的另一项前瞻性研究中,RD方案组的CR_H率、CR_V率分别为46%、42%,神经缓解率为95%,3年PFS率、OS率分别为75%、90%^[13]。上海长征医院一项回顾性研究显示,小剂量BD方案组的CR_H率、CR_V率分别为41%、

88%,神经缓解率为95%,未发生神经病变加重^[14]。

上述抗浆细胞治疗方案的疗效和预后均较好,但到底哪个方案是最佳一线治疗?目前尚缺乏随机对照研究进行相互比较。我们在一项纳入347例患者的单中心回顾性研究中比较了auto-HSCT、MD方案、RD方案作为一线治疗的疗效和预后^[15],auto-HSCT组的CR_H率优于MD方案组,CR_V率优于MD、RD方案组,但是三组的神经缓解率相似;auto-HSCT组的PFS率、OS率优于RD方案组,而与MD方案组相似;从危险分层看,低危患者接受三种治疗后的OS相似,而中高危患者中auto-HSCT组和MD方案组的OS均优于RD方案组。但是,该研究为回顾性研究,可能存在治疗选择偏倚。同时,该研究中RD方案为固定周期治疗(一般为12个月),缺少后期维持治疗可能也是其PFS率较低的原因之一。

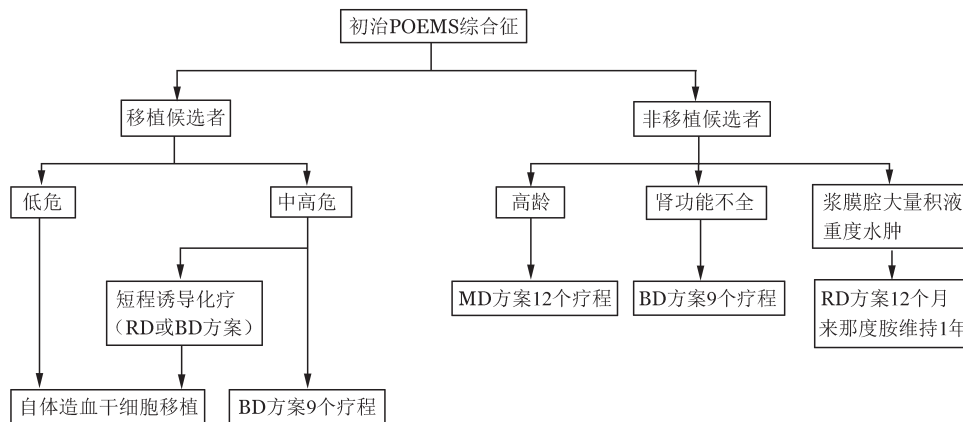
另外,在选择治疗方案时,还有以下几个注意事项:①年龄大于65岁的非移植患者,MD方案有着较高的“效价比”,也可以给予12个月RD方案诱导序贯1年来那度胺单药维持。②对于伴浆膜腔大量积液或严重水肿患者,优选RD或BD方案。③对于伴有肾功能不全的患者,优选BD方案。④建议对中高危年轻患者,先给予短程诱导治疗(BD或RD方案)后再进行auto-HSCT;低危年轻患者,可直接行auto-HSCT。⑤对于暂时不愿意接受auto-HSCT的年轻患者,可以给予9个周期的BD方案化疗;疾病复发后再考虑auto-HSCT。笔者推荐的POEMS综合征一线治疗流程选择见图1。

六、POEMS综合征患者的随访

在完成相应的治疗计划后,建议每3~6个月随访1次,主要内容包括:神经功能评价(ONLS评分)、原有症状的缓解情况(水肿、浆膜腔积液、乳房大小、皮肤病变等)、有无新发症状/体征、血尿免疫固定电泳、甲状腺功能、血清VEGF水平等。不建议对骨髓和骨骼进行常规评价。

POEMS综合征仍是一种不可治愈的疾病,绝大部分患者都会出现疾病复发。虽然VEGF再次升高往往预示着疾病复发(尽管并非绝对),但是挽救性治疗的时机仍建议取决于有无新发症状或原有损害有无进一步恶化,而不取决于VEGF水平或M蛋白量。当然,如果患者出现VEGF升高或M蛋白转阳,则需要缩短随访间隔(例如每1~3个月随访1次),密切观察有无临床复发表现。

综上,熟知POEMS综合征的特征性临床表现、



BD方案: 硼替佐米+地塞米松; MD方案: 美法仑+地塞米松; RD方案: 来那度胺+地塞米松

图1 POEMS综合征一线治疗流程图

加强多学科合作可以有效降低漏诊和误诊率。结合患者的危险度分层进行合理的一线治疗选择,不仅可以提高生活质量,还能显著改善生存。血清VEGF水平可作为疗效监测和随访的重要指标,但不宜作为挽救性治疗的指征,临床复发仍应是启动挽救性治疗的指征。

参考文献

- [1] Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome[J]. Br J Haematol, 2013, 161(3): 303-315. DOI: 10.1111/bjh.12236.
- [2] Dispenzieri A. POEMS syndrome[J]. Blood Rev, 2007, 21(6): 285-299. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.004.
- [3] Wang F, Huang X, Zhang Y, et al. Bone lesions in Chinese POEMS syndrome patients: imaging characteristics and clinical implications [J]. PeerJ, 2016, 4: e2294. DOI: 10.7717/peerj.2294.
- [4] 曹欣欣, 王琛, 蔡昊, 等. 血清血管内皮生长因子水平对POEMS综合征的诊断意义及其临床相关性研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12): 1065-1068. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.004.
- [5] He T, Zhao A, Zhao H, et al. Clinical characteristics and the long-term outcome of patients with atypical POEMS syndrome variant with undetectable monoclonal gammopathy [J]. Ann Hematol, 2019, 98(3): 735-743. DOI: 10.1007/s00277-018-03589-4.
- [6] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2017, 92(8): 814-829. DOI: 10.1002/ajh.24802.
- [7] Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome [J]. Leukemia, 2017, 31(1): 100-106. DOI: 10.1038/leu.2016.168.
- [8] Kourelis TV, Dispenzieri A. Validation of a prognostic score for patients with POEMS syndrome: a mayo clinic cohort [J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1251. DOI: 10.1038/leu.2017.68.
- [9] Wang C, Su W, Cai QQ, et al. Prognostic value of serum heavy/light chain ratios in patients with POEMS syndrome [J]. Eur J Haematol, 2016, 97(1): 48-54. DOI: 10.1111/ejh.12682.
- [10] Zhao H, Cai H, Wang C, et al. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor and hematological responses in patients with newly-diagnosed POEMS syndrome [J]. Blood Cancer J, 2018, 8(4): 37. DOI: 10.1038/s41408-018-0073-8.
- [11] Li J, Duan MH, Wang C, et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome [J]. Leukemia, 2017, 31(6): 1375-1381. DOI: 10.1038/leu.2017.27.
- [12] Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome [J]. Blood, 2011, 117(24): 6445-6449. DOI: 10.1182/blood-2010-12-328112.
- [13] 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. DOI: 10.1002/ajh.25100.
- [14] 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. DOI: 10.1111/bjh.14497.
- [15] Zhao H, Huang XF, Gao XM, et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? [J]. Leukemia, 2019, 33(4): 1023-1029. DOI: 10.1038/s41375-019-0391-2.

(收稿日期: 2019-02-12)

(本文编辑: 徐茂强)