



周道斌 教授,主任医师、博士生导师,现为北京协和医院血液科副主任。1987年毕业于华西医科大学,1996年获北京协和医学院博士学位。1998年至2000年在美国加州大学洛杉矶分校医学院学习。长期从事临床工作,专业方向为血液肿瘤、造血干细胞移植。现任中华医学会血液学分会委员、中国医师协会血液科医师分会委员、中国免疫学会血液免疫专业委员会副主任委员,北京血液学分会副主任委员,中华医学会医学细胞生物学分会委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会等学会委员、CSCO中国抗淋巴瘤联盟常委、中国老年肿瘤专业委员会淋巴血液肿瘤分委会常委、北京医师协会内科专科医师协会常务理事。担任《中华血液学杂志》、《基础医学与临床》、《临床血液学杂志》等期刊编委。

POEMS 综合症的诊断和治疗

周道斌 李 剑

摘要 POEMS 综合征是一种罕见的浆细胞疾病,近年来在 POEMS 的诊断和治疗方面都取得了很大进展。本文将重点阐述 POEMS 综合征的诊断标准以及早期诊断的要点。在治疗方面,自体造血干细胞移植由于其较好的疗效已经成为年轻 POEMS 综合征患者的一线治疗。马法兰联合地塞米松也有着较高的缓解率和很好的安全性,可以作为老年或其他不适合移植患者的治疗选择。新药如来那度胺等给 POEMS 综合征患者提供了更多的治疗选择。

关键词 POEMS 综合征 自体外周血干细胞移植 马法兰 来那度胺

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140925

Diagnosis and therapy for POEMS syndrome

Daobin ZHOU, Jian LI

Correspondence to: Daobin ZHOU; E-mail: zhoubd@pumch.cn

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China.

Abstract POEMS syndrome is a rare clonal plasma cell disease characterized by polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes. Significant advances have been made in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome over the last decade. In this study, we reviewed the diagnostic criteria and characteristic features of POEMS syndrome. We also focused on the role of the characteristic features of POEMS syndrome in early diagnosis. Autologous peripheral blood stem cell transplantation has become the first-line treatment for younger patients with normal organ function because it has resulted in a high response rate and durable remission. Melphalan and dexamethasone is an effective and well-tolerated treatment for older patients and those with organ dysfunction. Patients with poor performance status or renal function can benefit from novel agents that can also improve transplantation eligibility.

Keywords: POEMS syndrome, autologous peripheral blood stem cell transplantation, melphalan, lenalidomide

POEMS 综合征是一种以多发性周围神经病变(P)、脏器肿大(O)、内分泌病变(E)、M蛋白(M)和皮肤改变(S)为主要特征的罕见克隆性浆细胞病。虽然 POEMS 综合征的发病率低,但其误诊率高,致残率高,中位生存期仅 5~7 年^[1]。本文将详细介绍近年来 POEMS 综合征的发病机制、诊断和治疗方面的进展。

1 POEMS 综合征的发病机制

1.1 POEMS 综合征中的 M 蛋白

POEMS 综合征的发病机制尚不清楚,临床实践发现,与其他浆细胞疾病,如多发性骨髓瘤(MM)和意义不明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)等有所不同的是,POEMS 综合征患者的 M 蛋白中几乎均为 λ 轻链, κ 轻链极为罕见^[1]。另外,针对免疫球蛋白 λ 轻链可变区(IGLV)基因的限制性表达研究发现,POEMS 中的 IGLV 基因均为 30 多种 IGLV 种系基因中的两种种系基因(IGLV 1~40 和 1~44)^[2]。而在 MM、轻链型淀粉样变(AL)和 MGUS 中均未发现这种 IGLV

基因限制性表达的现象。

1.2 POEMS综合征特殊的血清标记物

POEMS综合征中有异常增高的血清及血浆血管内皮生长因子(VEGF),而且VEGF水平的变化与疾病活动度的改善或加重显著相关^[3-4]。血清VEGF水平可能是检测患者疾病活动度和早期预测疾病复发的血清学指标。

基于以上理由,本研究认为POEMS综合征可能是一种独立的克隆性浆细胞病。同样,在2008年的WHO淋巴及造血组织肿瘤分类中将其单独列为一种与MM和AL并列的疾病^[5]。

2 诊断标准

2003年Dispenzier等^[6]最先提出了POEMS综合征的诊断标准(简称03标准)。2007年发现VEGF在该病中的重要作用之后,Dispenzieri等^[7]又提出了新的诊断标准(简称2007标准,表1)。尽管2007标准进一步强调了POEMS综合征的特征性表现,如 λ 轻链型M蛋白、硬化性骨病、Castleman病和高水平的血清VEGF,但是由于VEGF的测定目前尚无标准化,各个实验室的VEGF测定值差异较大,正常值也不统一,而且国内很少有单位开展VEGF测定,因此现阶段的诊断标准仍以2003标准为主。但是需要在2003标准的基础上重点强调上述几条特征性临床表现对于诊断的意义。另外,皮肤的肾小球样血管瘤也是POEMS综合征的重要体征,几乎很少见于其他疾病^[8]。虽然近年来学者们对POEMS的认识已经明显提高,但是

由于其罕见性,POEMS综合征仍有较高的误诊率,本院患者的中位发病至诊断时间为18(3~123)个月^[1]。依照其发病表现,多数患者在病程中均曾被误诊为慢性格林巴利、周围神经病、结核性腹膜炎、原发性甲状腺功能减低、特发性男性乳腺发育、糖尿病及糖尿病周围神经病变等。因此,在碰到原因不明的周围神经病变、腹水、脏器肿大和男性乳腺发育等时,应考虑POEMS综合征的可能性。重视M蛋白的筛选检查(包括血清和尿的免疫固定电泳)是确诊的关键。

“P”和“M”是诊断POEMS综合征的基本要素。但是在临床实践中,少数患者以水肿和浆膜腔积液为首发症状,存在M蛋白、硬化性骨病症状,也符合诊断的绝大多数次要标准,基于马法兰的治疗也很有效,唯独没有“P”。那么这些患者是否为无“P”的POEMS呢?答案并不清楚。这些患者可能是处于疾病的发展过程中,也许随着时间推移会出现“P”;也可能是一种与经典POEMS综合征有所不同的特殊变异型POEMS。与“P”有所不同的是,本研究认为“M”是POEMS综合征的核心所在,作为一种“克隆性浆细胞疾病”就一定要有“M”。但是,“M”不仅指血清或尿的免疫固定电泳阳性,只要能通过轻链免疫组织化学染色或者流式细胞术证实骨髓内存在轻链限制性浆细胞,或者存在血清游离轻链比异常,或者经骨骼病灶活检证实为浆细胞瘤,这些都表示存在“M”,同样可以作为POEMS的诊断依据。

表1 POEMS综合征的诊断标准^[6-7]

Table 1 Diagnostic criteria of POEMS syndrome

Clinical criteria of 2003	Clinical criteria of 2007
Major criteria	Mandatory major criteria
1. Polyneuropathy	1. Polyneuropathy
2. Monoclonal plasma cell proliferative disorder	2. Monoclonal plasma cell proliferative disorder
	Major criteria
	1. Osteosclerotic lesions
	2. Castleman disease
	3. Elevated serum or plasma VEGF
Minor criteria	Minor criteria
1. Osteosclerotic lesions	1. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
2. Castleman disease	2. Extravascular volume overload (peripheral edema, ascites, or pleural effusion)
3. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)	3. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic)
4. Extravascular volume overload (peripheral edema, ascites, or pleural effusion)	4. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
5. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic)	5. Papilledema

表1 POEMS综合征的诊断标准^[6-7] (续表1)

Table 1 Diagnostic criteria of POEMS syndrome (Continued table 1)

Clinical criteria of 2003	Clinical criteria of 2007
6. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)	6. Thrombocytosis
7. Papilledema	
Both of major criteria and one of minor criteria is required to diagnose POEMS syndrome.	Both of mandatory major criteria, one of other major criteria, and one of minor criteria is required to diagnose POEMS syndrome.

Castleman病是一种少见的淋巴增殖性疾病,其发病认为可能与HHV-8病毒感染、白介素-6水平升高有关。Castleman病与POEMS综合征往往存在着交集。在本院接受过淋巴结活检的43例POEMS综合征患者中,近60%患者均为Castleman病,且绝大多数病理为透明血管型^[1]。目前较为普遍的观点是,只要患者符合POEMS综合征的诊断标准,那么其Castleman病就应作为POEMS综合征临床表现的一部分,相应治疗也应遵循POEMS综合征的治疗原则^[8]。

3 疗效标准

目前,尚无统一的POEMS综合征疗效标准。全面准确地定义POEMS综合征的疗效标准非常困难,因为POEMS综合征几乎累及了体内所有系统。若将各个系统的病变疗效分别进行定义,可能会有25种以上的病变^[9]。在此,重点谈及以下3个方面的疗效标准,包括血液学疗效、血清VEGF疗效和神经系统疗效。

3.1 血液学疗效

与MM不同的是,POEMS综合征患者往往只有很少量的M蛋白,常规的血清蛋白电泳很少能够获得M蛋白的定量。因此,与AL一样,往往采用游离轻链定量的方法来确定POEMS综合征的血液学疗效。其疗效标准可参照2004年修订的淀粉样变血液学疗效标准:完全缓解定义为血清免疫电泳阴性,血清游离轻链水平正常,骨髓浆细胞<5%;部分缓解定义为血清游离轻链较治疗前下降50%以上;疾病进展定义为血清游离轻链较前增加50%以上;其他均定义

为疾病稳定^[10]。但是,值得注意的是,血液学疗效可能与患者的受损脏器疗效(如神经病变恢复)并不平行。

3.2 血清VEGF疗效

作为POEMS综合征的血清标记物,血清VEGF水平作为疗效监测指标是有价值的。但是,如前所述,VEGF检测尚未标准化,无法实现不同实验室之间的横向比较;而且样品处理也会在很大程度上影响血清VEGF水平。另外,最重要的一点是,血清VEGF的下降并不一定代表临床症状的改善。如部分患者在接受抗VEGF单克隆抗体治疗后,其血清VEGF水平快速降至正常,但是临床症状改善却不明显。因此,目前血清VEGF动态监测可以作为临床研究的一部分,但是其水平变化本身可能并不足以决定治疗决策。

3.3 神经病变疗效

目前本中心采用总体神经病变限制性量表(ONLS)评价神经病变,以ONLS总分下降1分作为神经病变有效的标准。ONLS包括上肢评分(0~5分)和下肢评分(0~7分),总分12分(表2)^[11]。尽管ONLS评分有一定的主观性,没有肌电图和神经传导速度检测那么客观。但是,ONLS评分非常简单,便于在门诊快速评估。因此,本文建议使用ONLS评分评价神经病变疗效。当然,有条件的中心还可以采用肌电图和神经传导速度来更客观地评价神经病变疗效。

表2 ONLS评分系统

Table 2 ONLS score system

Upper limbs (0-5)	Lower limbs (0-7)
0. Normal	0. Normal
1. Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed	1. Walking/climbing stairs/running is affected
2. Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed	2. Walks independently but gait looks abnormal
3. Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed	3. Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)

表2 ONLS评分系统 (续表2)

Table 2 ONLS score system (Continued table 2)

Upper limbs (0-5)	Lower limbs (0-7)
4. Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible	4. Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)
5. Disability in both arms preventing all purposeful movements	5. 1 m Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person
	6. Restricted to wheelchair
	7. Unable to make any purposeful movements of the legs

4 治疗

4.1 支持治疗

物理治疗是POEMS综合征患者治疗的重要组成部分,包括康复锻炼、踝部助力器的使用,以及防足下垂措施等。对于有内分泌功能异常的患者,应给予有效的激素(包括甲状腺素和糖皮质激素)替代治疗。另外,积极利尿治疗也能显著提高水肿和/或浆膜腔积液患者生存质量。

4.2 局部放疗

虽然放疗可显著改善具有孤立性病灶(硬化性骨病)患者的临床症状,少数患者甚至可能治愈,但是绝大多数患者均会在2~3年后复发^[7]。因此,对于采用局部放疗策略的患者来说,最为重要的是要明确其病灶的孤立性。与骨髓瘤骨病评价一样,单纯的骨骼X线评估可能是不够的,至少应该包括MRI评价椎体和骨盆。而全身PET-CT检查可能是更好的选择。目前美国Mayo Clinic是通过双侧髂骨骨髓活检结果来判断是否采用局部放疗策略。只要一側髂骨骨髓中存在克隆性浆细胞或者X线检查有3处以上病灶,则不再采取局部放疗^[8]。而本中心的做法一般是,若患者经X线和MRI评估后仅有单个病灶,且患者对全身化疗比较顾虑,则采用局部放疗;而其他患者均采用全身化疗。另外,本研究也对部分具有巨大型(>5 cm)浆细胞瘤的POEMS综合征患者在足疗程全身治疗后给予局部放疗巩固。

4.3 马法兰联合地塞米松(MDex)

先前一项单中心前瞻性研究入选了31例初治POEMS综合征患者,均接受了12个疗程的MDex方案化疗^[12]。在中位随诊21个月后,结果显示80.6%患者获得了血液学缓解,包括38.7%完全缓解。100%患者都获得了神经病变缓解(ONLS评分至少降低了1分),而且起效比较快,77.4%患者的神经病变在治疗3个月后开始改善,至最佳疗效时间是12个月。另外,MDex方案也显著改善了POEMS综合征患者的其他临床表现,如水肿、脏器肿大、肺动脉高压等。仅19.3%患者有3级不良事件,无治疗相关死亡。

4.4 自体造血干细胞移植(ASCT)

基于大剂量马法兰的自体造血干细胞移植已经成为了初治POEMS综合征患者的一线治疗选择,多个中心都已经报道了ASCT治疗POEMS综合征的疗效^[13-14],神经系统改善率均超过95%,对于其他临床症状(如水肿、脏器肿大、皮肤改善、血清VEGF等)改善明显。ASCT的复发率低,随诊5年以上,复发率不足5%。但是,自体造血干细胞移植费用昂贵以及较高的并发症。Dispenzieri等^[15]报道约50% POEMS综合征患者会发生植入综合征,37%的患者需入住重症监护病房并接受机械通气治疗,移植相关病死率约为8%。本中心截至2012年,1个月已经完成ASCT治疗POEMS综合征45例,移植后1个月内死亡3例(6.7%),近25%患者出现了植入综合征。在可评价疗效的34例患者中,神经系统改善率100%,水肿和脏器肿大的改善率也在80%以上。因此,ASCT应该成为无严重脏器功能不全的POEMS综合征患者的一线治疗选择。

4.5 新药治疗

来那度胺作为第二代免疫调节剂,由于其良好的抗骨髓瘤疗效以及无神经毒性的特点使其适于治疗POEMS综合症。Jaccard等^[16]报道了9例POEMS综合征患者接受来那度胺联合地塞米松治疗的结果,在8例可评价疗效的患者中,3例获得了血液学完全缓解,3例部分缓解,同时6例患者的神经症状均获得了明显改善。Tomas等^[17]报道了10例患者接受来那度胺二线治疗之后,神经系统改善率为100%,5例患者的免疫固定电泳转阴。

尽管有着较高的神经毒性,也有少数将沙利度胺和硼替佐米用于治疗POEMS综合征的报道。Kuwabara等^[18]报道了9例POEMS综合征患者接受了150~200 mg/d剂量沙利度胺的治疗,6例获得临床改善,3例保持稳定,所有患者VEGF水平均下降,并有5例下降至正常。除3例出现皮损外,所有患者都没有观察到沙利度胺导致的神经病变加重。另外,3例经常规化疗无效的患者在经基于硼替佐米的治疗后

临床症状也得到了明显改善,血清 VEGF 水平下降,其神经病变亦得到了改善^[19-21]。

由于 VEGF 在 POEMS 综合征发病中的重要作用,人们也尝试应用抗 VEGF 的单克隆抗体(贝伐单抗)治疗 POEMS 综合征^[22-23]。但是,结果并不十分理想,有治疗成功的报道,也有治疗失败的报道。

综上所述,POEMS 综合征是一种罕见的克隆性浆细胞疾病,临床医生应该了解 POEMS 综合征发病的特征性临床表现,减少误诊率和漏诊率。自体造血干细胞移植应该成为 POEMS 综合征治疗的一线选择,MDex 可以作为不适合自体移植的患者的治疗选择。对于部分难治复发的患者,可以尝试采用新药(包括沙利度胺、来那度胺或硼替佐米)治疗。

参考文献

- 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.
- Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin light chain germline in POEMS syndrome[J]. *Blood*, 2008, 112(3):836-839.
- Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome[J]. *Lancet*, 1996, 347(9002):702.
- D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4663-4665.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)[M]. Lyon: IRAC, 2008:212-213.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome[J]. *Blood*, 2003, 101(7):2496-2506.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome[J]. *Blood Rev*, 2007, 21(6):285-299.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(7):591-601.
- Dispenzieri A. Ushering in a new era for POEMS[J]. *Blood*, 2011, 117(24):6405-6406.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis[J]. *Am J Hematol*, 2005, 79(4):319-328.
- Graham RC, Hughes R. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(8):973-976.
- Li J, Zhang W, Li J, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome[J]. *Blood*, 2011, 117(24):6445-6449.
- Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature[J]. *Blood*, 2004, 104(10):3400-3407.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome[J]. *Neurology*, 2008, 71(21):1691-1695.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(5):397-406.
- Jaccard A, Abraham J, Recher C, et al. Lenalidomide therapy in nine patients with POEMS syndrome[J]. *ASH Ann Meeting Abstr*, 2007, 114:3872.
- Tomas JF, Giraldo P, Lecumberri R, et al. POEMS syndrome with severe neurological damage clinically recovered with Lenalidomide[J]. *Haematologica*, 2012, 97(2):320-322.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(11):1255-1257.
- Tang X, Shi X, Sun A, et al. Successful Bortezomib-Based Treatment in POEMS Syndrome[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(6):609-610.
- Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, et al. Bortezomib: A new therapeutic option for POEMS syndrome[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(2):175-177.
- Wang X, Ye S, Xiong C, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(10):1221-1224.
- Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome[J]. *Blood*, 2005, 106(3):1135-1135.
- Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab[J]. *Haematologica*, 2007, 92(10):1438-1439.

(2014-05-10 收稿)

(2014-05-29 修回)

(本文编辑:郑莉)