

23 例 POEMS 综合征临床特点分析

胡 萍, 罗樱樱, 吴 静, 高蕾莉[△]

(北京大学人民医院内分泌科, 北京 100044)

[摘 要] **目的:** 了解 POEMS 综合征患者合并的内分泌异常的特点, 为在合并内分泌系统异常的患者中识别出 POEMS 综合征的高危人群提供依据。 **方法:** 以“POEMS 综合征”为词检索北京大学人民医院病案数据库, 共纳入 23 例患者。使用 Epidata 3.0 软件进行数据录入, SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。 **结果:** 入组患者平均年龄 47 岁, 男女比例为 1.88 : 1, 首发症状以多发神经病变 (56.5%) 最为多见, 从首发症状至确诊的中位时间为 30 个月。就诊于神经内科的患者例数最多, 诊断的中位时间最短。患者各项临床表现的发生率分别为多发神经病变 100.0%、器官肿大 82.6%、内分泌异常 95.7%、浆细胞克隆性增生 52.2%、皮肤改变 91.3%, 临床体征有视乳头水肿 45.5%、血管外负荷增加 43.5%、血小板升高 43.5%、Castleman 病 17.4%。在内分泌系统异常中, 泌乳素水平异常的发生率最高, 为 60.0%, 其次分别为甲状腺轴及肾上腺轴功能异常。在内分泌系统受累的患者中, 2 个靶腺受累的发生率最高, 占 36.5%。 **结论:** 内分泌系统异常是 POEMS 综合征常见的临床表现, 对于甲状腺、肾上腺、性腺、甲状旁腺功能异常者以及泌乳素水平或糖耐量异常者, 尤其是累及 2 个或 2 个以上的内分泌系统功能异常者, 应提高警惕, 关注多发神经病变的症状和体征, 减少 POEMS 综合征的误诊、漏诊, 同时, 对 POEMS 综合征患者需全面评估各个内分泌系统的异常, 以使患者得以及时的诊断和治疗。

[关键词] POEMS 综合征; 内分泌系统疾病; 诊断, 鉴别

[中图分类号] R745 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2017)06-0985-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.009

Analysis of clinical features of 23 patients with POEMS syndrome

HU Ping, LUO Ying-ying, WU Jing, GAO Lei-li[△]

(Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT Objective: To describe the endocrine abnormalities in patients with POEMS syndrome in order to identify more patients with POEMS syndrome among those who have endocrine dysfunctions. **Methods:** We searched the inpatient medical record system of Peking University People's Hospital with "POEMS syndrome". Finally the data from 23 patients were analyzed. Epidata 3.0 was used for data entering and SPSS 19.0 was used for statistical analysis. **Results:** The median age of all the 23 patients was 47 years. The ratio of male to female was 1.88 : 1. Polyneuropathy was the most common initial symptom which accounted for 56.5% in the 23 patients. The median duration from the initial symptoms to diagnosis as POEMS syndrome was 30 months. Among all the departments, the number of confirmed cases was highest in the department of neurology. The median duration from the onset of initial symptoms (6 months) to the diagnosis made in neurology department was also significantly shorter than in other departments. Among all the 23 patients, 100.0% of them had polyneuropathy, 82.6% had organomegaly, 95.7% had endocrinopathy, 52.2% were M protein positive, 91.3% had skin changes, 45.5% had papilledema, 43.5% had extravascular volume overload, 43.5% had platelet elevation and 17.4% had Castleman disease. Among all the patients with endocrinopathy, the incidence of hyperprolactinemia was 60.0% which was the highest one followed by thyroid dysfunction and adrenal dysfunction. Among the patients who had endocrine system dysfunctions, most of them had two target endocrine glands involved (36.5%). **Conclusion:** Endocrinopathy is an important component of POEMS syndrome and it is of great importance to pay more attention to POEMS syndrome in patients with thyroid dysfunction, adrenal dysfunction, gonadal dysfunction, parathyroid dysfunction, hyperprolactinemia and glucose intolerance, especially in patients with two or more target gland dysfunctions. Symptoms and signs of polyneuropathy should be assessed carefully to reduce misdiagnosis of POEMS syndrome. Evaluation of the endocrine system should also be done in patients diagnosed with POEMS syndrome in order to treat the patients properly. **KEY WORDS** POEMS syndrome; Endocrine System Diseases; Diagnosis, differential

POEMS 综合征也称为 Crow-Fukase 综合征, 是一种以多发神经病变 (polyneuropathy)、器官肿大

[△] Corresponding author's e-mail, plum_jj@sina.com

网络出版时间: 2017-8-28 16:27:02 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20170828.1627.014.html>

(organomegaly)、内分泌异常(endocrinopathy)、M 蛋白(M protein)、皮肤改变(skin changes)为主要表现的综合征,目前认为是一种罕见的、机制尚未明确的、由于潜在的浆细胞异常增生而形成的副瘤综合征^[1]。

随着 POEMS 综合征诊断标准的不断更新,目前公认的标准如下:主要标准包括多发神经病变、浆细胞克隆性增生、硬化性骨病、血中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)升高、Castleman 病,次要标准包括器官肿大、内分泌异常、皮肤改变、视乳头水肿、血管外负荷过重以及血小板增多,满足包括多发神经病变和浆细胞克隆性增生在内的 3 条主要标准和至少 1 条次要标准即可诊断^[1]。

由于 POEMS 综合征可以累及全身多个系统,患者经常可能被误诊为其他疾病而延误本病的治疗^[2-3]。内分泌异常是 POEMS 综合征的重要部分,但 POEMS 综合征的治疗方法与单纯内分泌疾病的治疗截然不同^[4]。如果内分泌科医生对此病缺乏认识,诊疗中仅关注了专科情况,轻视或无视其他异常表现,最终就会造成患者预后不良。在其他专业科室就诊的 POEMS 综合征患者在评估内分泌系统时往往不够全面,可能漏掉部分内分泌功能的异常,从而可能造成严重的后果。因此,对各科临床医生来说,增强对 POEMS 综合征的认识、提高对该病的诊疗水平显得尤为重要。

本研究检索了于北京大学人民医院确诊或疑诊为 POEMS 综合征的病例,并对其临床特点以及内分泌异常的特征进行了统计、归纳和总结,旨在了解 POEMS 综合征患者合并的内分泌异常的特点,为在合并内分泌系统异常的患者中识别出 POEMS 综合征的高危人群提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

以“POEMS 综合征”为词检索北京大学人民医院病案数据库,时间自 1999 年 1 月至 2013 年 12 月,并排除既往于外院诊断并治愈者 1 例及完全无内分泌检查资料者 1 例后,共 23 名患者纳入本研究。

1.2 内分泌异常的定义

本研究所涉及的内分泌异常包括胰岛功能异常(血糖异常)、垂体-甲状腺轴功能异常、垂体-肾上腺轴功能异常、垂体-性腺轴功能异常、其他垂体激素异常(包括泌乳素及生长激素异常)、甲状旁腺功能异常 6 项。胰岛功能异常定义为既往诊断糖尿病或入院后确诊糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量异常者。垂体-甲状腺轴功能异常定义为促甲状腺素(thyrot-

ropin, TSH)水平异常,伴或不伴游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)异常。垂体-肾上腺轴功能异常定义为血清皮质醇或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平异常,包括低于或高于正常范围或节律紊乱。垂体-性腺轴功能异常定义为男性睾酮水平下降或雌激素水平上升,女性睾酮水平上升或雌激素水平下降,或卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平异常。其他垂体功能异常定义为泌乳素(prolactin, PRL)或生长激素(growth hormone, GH)水平异常。甲状旁腺功能异常定义为甲状旁腺激素水平异常。

1.3 统计学方法

使用 Epidata 3.0 软件进行数据录入,SPSS 19.0 统计软件进行频数累计和频率计算,采用非参数检验对不同科室诊断的中位时间进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

23 名患者的平均年龄 47.4 岁,男女比例为 1.88 : 1,首发症状以多发神经病变(56.5%)和血管外负荷增加(26.1%)为多见,以内分泌异常为首发症状者 1 例(4.3%),从首发症状至确诊的中位时间为 30 个月,最短的诊断时间为 1.5 个月,诊断于神经内科,而最长的诊断时间为 96 个月,诊断于内科综合病房(表 1)。

表 1 23 例 POEMS 综合征患者的基本资料

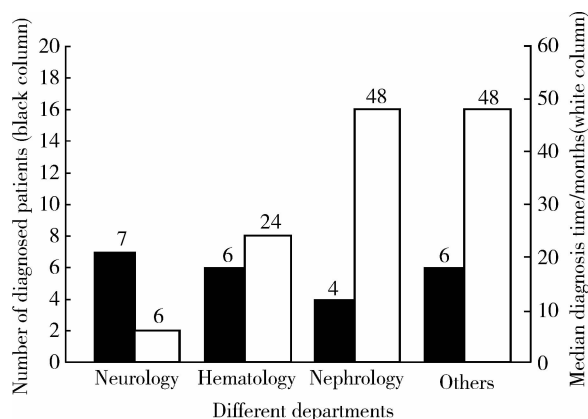
Table 1 Clinical characteristics of 23 patients with POEMS syndrome

| Items | Data | Percentage |
|--|-------------|------------|
| Age/years | 47.4 ± 10.5 | |
| Male | 15 | 65.2% |
| Time from initial symptoms to diagnosis/months | 30 (10, 48) | |
| Initial symptoms | | |
| Polyneuropathy | 13 | 56.5% |
| Extravascular volume overload | 6 | 26.1% |
| Endocrinopathy | 1 | 4.3% |
| Castleman disease | 1 | 4.3% |
| Organomegaly | 1 | 4.3% |
| Skin changes | 1 | 4.3% |
| Total | 23 | 100.0% |

Age presented as $\bar{x} \pm s$; time from initial symptom to diagnosis presented as median (25th, 75th).

不同科室诊断的 POEMS 综合征的数量亦有不同,本研究中的患者诊断于神经内科(7 例, 30.4%)、血液科(6 例, 26.1%)、肾内科(4 例,

17.4%)者相对较多,而诊断于其他科室者相对较少,包括消化内科(2例,8.7%)、内分泌科(1例,4.3%)、风湿免疫科(1例,4.3%)、内科综合病房(1例,4.3%)、骨肿瘤科(1例,4.3%)。不同科室诊断的患者首发症状至确诊时间的差异有统计学意义,经非参数检验两两比较后发现,神经内科的确诊时间最短,明显短于肾内科($P=0.014$)、血液科($P=0.015$)及其他科室($P=0.004$),其次为血液科,确诊时间明显短于其他科室($P=0.035$),血液科与肾内科的确诊时间相比差异无统计学意义($P=0.079$,图1)。



Others included Department of Gastroenterology, Endocrinology, Rheumatology, General Internal Medicine, and Bone Tumor.

图1 不同科室诊断的例数及诊断中位时间

Figure 1 Number of diagnosed patients and median diagnosis time in different departments

2.2 各项临床表现的发生率

在纳入的23名患者中,多发神经病变的发病率为100.0%(23例)、器官肿大82.6%(19例)、任何一项内分泌异常95.7%(22例)、浆细胞克隆性增生52.2%(12例)、皮肤改变91.3%(21例),视乳头水肿45.5%(5/11例)、血管外负荷增加43.5%(10例)、血小板升高43.5%(10例)、Castleman病17.4%(4例),具体见表2。

并非所有患者都进行了全面的内分泌腺功能的检查,23例患者中,甲状腺轴功能检查率为95.7%(22例),肾上腺轴为73.9%(17例),性腺轴为78.3%(18例),PRL检查率为65.2%(15例),甲状旁腺为43.5%(10例),血糖评估100.0%(23例),GH检查率为0。不同科室就诊的患者内分泌轴检查个数也不尽相同,风湿免疫科、综合内科病房各6个,肾内科检查内分泌轴的平均个数为5.25个,内分泌科5个,血液科、消化内科4.5个,神经内科4个,而骨肿瘤科只有2个(图2)。具有内分泌资料的患者中,甲状腺轴功能异常的发生率为59.1%,

肾上腺轴功能异常的发生率为58.9%,性腺轴功能异常的发生率为38.9%,PRL异常的发生率为60.0%,甲状旁腺功能异常的发生率为30.0%,胰岛功能异常的发生率为21.7%(表2)。

表2 23例 POEMS 患者各项临床表现的发生率

Table 2 Incidence of different clinical features of 23 patients with POEMS syndrome

| Clinical features | Number | Incidence/% |
|---|--------|-------------|
| Polyneuropathy | 23 | 100.0 |
| Organomegaly | 19 | 82.6 |
| Endocrinopathy | 22 | 95.7 |
| Hyperprolactinemia (abnormal/checked) | 9/15 | 60.0 |
| Thyroid dysfunction (abnormal/checked) | 13/22 | 59.1 |
| Adrenal dysfunction (abnormal/checked) | 10/17 | 58.9 |
| Gonadal dysfunction (abnormal/checked) | 7/18 | 38.9 |
| Parathyroid dysfunction (abnormal/checked) | 3/10 | 30.0 |
| Glucose intolerance (abnormal/checked) | 5/23 | 21.7 |
| Monoclonal plasma cell-proliferative disorder | 12 | 52.2 |
| Skin changes | 21 | 91.3 |
| Papilledema (abnormal/checked) | 5/11 | 45.5 |
| Extravascular volume overload | 10 | 43.5 |
| Thrombocytosis | 10 | 43.5 |
| Castleman disease | 4 | 17.4 |
| Total | 23 | 100.0 |

2.3 受累靶腺个数

22例有内分泌系统受累的患者中,2个靶腺受累的发生率最高,占36.5%(8例),其次是单个靶腺受累,占31.8%(7例)。多个靶腺受累(2个及以上)的总发生率累计为68.2%(15例),具体见图3。

3 讨论

POEMS综合征是一种由于浆细胞异常增生而形成的副瘤综合征,具体发病机制尚未完全明确,该病较为罕见,2003年有研究曾报道其发病率约为0.3/100 000^[5],故该病的诊断经常被临床医生忽视。目前国内尚无发病率的相关报道,但关于POEMS综合征误诊、误治的报道并不少见^[6-7]。

内分泌异常是POEMS综合征的常见临床表现,所以对该病的临床表现尤其是内分泌系统的特点进行分析和总结,从而为临床医生识别高危患者提供依据尤为重要。国外曾有POEMS综合征引起内分泌异常的相关危象的报道,如肾上腺危象^[8]、糖尿病酮症酸中毒^[9],因此,对于POEMS综合征不仅需要识别高危患者,减少漏诊和误诊,更需要增加对内分泌系统全面检查的重视,及时识别潜在的危险,防止危及患者生命的情况出现。

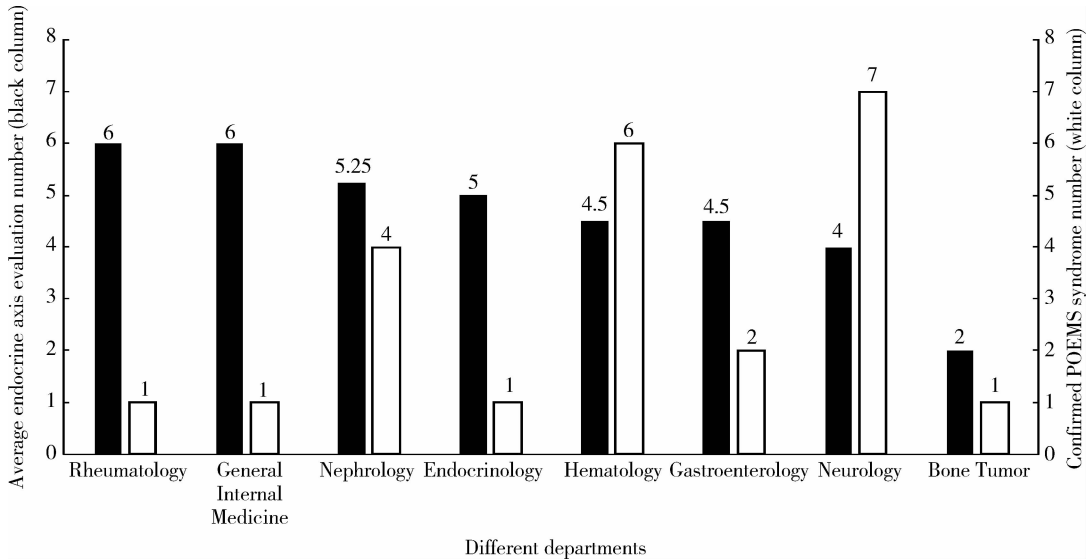


图2 各科室内分泌轴平均检查数和 POEMS 综合征确诊例数

Figure 2 Average endocrine axis evaluation number and confirmed POEMS syndrome number in different departments

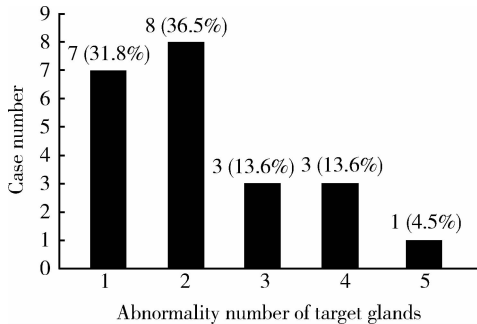


图3 22例有内分泌系统受累的患者中受累靶腺的个数

Figure 3 Abnormality number of target endocrine glands in 22 patients with endocrine system dysfunctions

本研究结果提示, POEMS 综合征多见于男性, 发病平均年龄为 47.4 岁, 常以多发神经病变为首发症状。内分泌系统异常是 POEMS 综合征常见的临床表现 (95.7%), 其中, 2 个靶腺受累最为常见 (36.5%), 多发性内分泌异常 (即 2 个或以上靶腺受累) 的发生率 (68.2%) 也明显高于单一靶腺受累 (31.8%)。在受累的各靶腺中, 以垂体 PRL 异常 (60.0%)、垂体-甲状腺轴异常 (59.1%) 和垂体-肾上腺轴异常 (58.9%) 最为常见。各内分泌轴的检查率以血糖评估 (100.0%)、甲状腺轴 (95.7%)、性腺轴 (78.3%) 及肾上腺轴 (73.9%) 最高, PRL (65.2%)、甲状旁腺 (43.5%)、GH (0) 则较低。

不同科室的 POEMS 综合征诊断例数、患者首发症状至确诊的中位时间以及内分泌轴功能检查数均有不同, 其中神经内科 (7 例)、血液科 (6 例) 及肾内科 (4 例) 诊断例数较多, 神经内科确诊的患者与肾内科 ($P = 0.014$)、血液科 ($P = 0.015$) 及其他科室 ($P = 0.004$) 确诊的患者相比, 具有明显较短的首

发症状至确诊时间, 这种现象可能与 POEMS 综合征多以多发神经病变为首发症状而首诊于神经内科有关, 也可能与神经内科、血液科在此病诊断方面具有较多的经验、警惕性更高, 而其他各科室对该病的认识和警惕性不足有关。然而, 在内分泌轴检查方面, 检查较为全面的则是风湿免疫科、肾内科、内分泌科等诊断 POEMS 综合征较少的科室, 神经内科、血液科在内分泌轴检查方面则相对不甚全面, 提示这些科室对内分泌系统异常及其可能出现的严重后果缺乏足够的重视。

国内外均有大宗关于 POEMS 综合征临床特点的研究报道, 通过将本研究结果与国外 Dispenzieri 等^[10]和北京协和医院 Li 等^[11]的研究进行比较可以发现, 本研究中 POEMS 综合征的高发年龄、性别比例及首发症状与文献报道一致, 内分泌系统受累率略高于 Dispenzieri 等^[10]报道的数据 (表 3)。然而, 目前针对 POEMS 综合征患者内分泌表现的研究极为有限。Gandhi 等^[12]对 64 例 POEMS 综合征患者的内分泌受累特点进行了分析, 发现 POEMS 综合征病例中内分泌异常均有较高的发生率, 其中一半以上的病例出现多发性靶腺受累, 此结论与本研究结果一致, 但是, Gandhi 等^[12]的研究与本研究中各靶腺轴的受累情况有所差异 (表 3), 该研究中最常受累的靶腺轴为性腺轴 (79.0%) 及肾上腺轴 (66.7%), 而本研究中最常累及 PRL (60.0%)、甲状腺轴 (59.1%) 和肾上腺轴 (58.9%)。这些差异可能与多方面因素相关: (1) 本研究所纳入的 POEMS 综合征病例数相对较少, 缺乏足够样本量; (2) 本研究中的病例多诊断于其他科室, 内分泌系统的相关检查并

不十分全面,数据尚欠代表性;(3)目前不排除 POEMS 综合征累及靶腺轴的情况具有种族特异性。

因此,各靶腺轴的受累情况仍需有针对 POEMS 综合征中内分泌系统表现的大宗临床病例研究来论证。

表3 本研究与国内外大宗研究 POEMS 综合征的临床特点比较

Table 3 Comparison on clinical features of POEMS syndrome between this study and other studies

| Items | This study | Li, et al. 2011, China ^[11] | Dispenzieri, et al. 2003, USA ^[10] | Gandhi, et al. 2007, USA ^[12] |
|---|---|---|---|---|
| Case number | 23 | 99 | 99 | 64 |
| Average age/years | 47.4 | 45 | 51 | 50 |
| Male, n (%) | 15 (62.5) | 58 (58.6) | 62 (62.6) | 38 (59.4) |
| Most common initial symptom | Polyneuropathy (56.5%) | Polyneuropathy (41%) | - | - |
| Time from initial symptoms to diagnosis/months* | 30 (1.5, 96) | 18 (3, 123) | - | - |
| Endocrinopathy | 95.7% | - | 66.7% | 84% |
| Thyroid dysfunction | 59.1% | 67.7% | 14% | 43.8% |
| Adrenal dysfunction | 58.9% | - | 16% | 66.7% |
| Abnormal PRL and GH | 60.0% | 33.9% | 18% | 28.6% |
| Most common gland abnormalities | PRL (60.0%), thyroid (59.1%), adrenal gland (58.9%) | Thyroid (67.7%), gonadal gland (52.6%) | Gonadal gland (55%), PRL (18%), adrenal gland (16%) | Gonadal gland (79%), adrenal gland (66.7%) |
| Multiple target gland abnormalities incidence | 68.2% | - | - | 53.7% |

* , time from initial symptom to diagnosis presented as median (minimum, maximum). PRL, prolactin; GH, growth hormone.

值得注意的是,本研究中甲状腺、肾上腺、性腺 3 条轴的异常均以功能减退较为多见。13 例甲状腺轴异常患者均表现为甲状腺功能减退,其中 6 例为临床型甲状腺功能减退,7 例为亚临床型甲状腺功能减退;肾上腺轴异常者中则有 8 例均为肾上腺功能减退,2 例为功能亢进;性腺轴异常则均表现为功能减低;甲状旁腺功能异常的 3 例中有 2 例为甲状旁腺功能亢进,1 例为甲状旁腺功能减退;PRL 水平均为升高;胰岛则均表现为胰岛素分泌不足。这与国内外大宗报道的结果基本一致^[10-11],因此在临床工作中对于怀疑为自身免疫性内分泌腺病等主要表现为多腺体功能减退的患者,也应警惕 POEMS 的可能。

综上所述,POEMS 综合征可累及各内分泌腺体,且绝大多数表现为内分泌腺功能减退。POEMS 综合征的患者中超过 50% 的患者存在多个内分泌腺的功能异常,但以内分泌异常为首发症状者极为少见,因此对于甲状腺、肾上腺、性腺、甲状旁腺、垂体功能异常者,糖耐量异常者,尤其是累及甲状腺及肾上腺和(或)具有 2 个或 2 个以上内分泌腺体功能异常者,均应提高对 POEMS 综合征的警惕,在病史采集时着重询问多发神经病变的症状,体格检查时需要注意皮肤特异性改变及肝、脾、淋巴结肿大等表现,也应在必要时进行血常规、血及尿 M 蛋白的检测甚至骨髓穿刺、眼底检查、骨扫描等相关检查。同时,应加强对内分泌系统的全面评估,尤其是生长激素、泌乳素、甲状旁腺激素方面的筛查,减少 POEMS 综合征的误诊、漏诊,使患者得以及时的诊断和治疗。另

外,本研究结果提示,肾上腺异常的比例较高,对其功能检查的漏诊可能出现肾上腺危象等危及患者生命的情况,因此临床上遇到疑似 POEMS 综合征的患者时,各科医生均应对各内分泌腺功能的全面检查予以高度重视并及时进行,以减少不良事件的发生。

参考文献

- [1] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89 (2): 214-223.
- [2] Zheng JM, Chen S, Zhang WQ, et al. Misdiagnosis of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes (POEMS) syndrome: a case report [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2007, 15(8): 626-627.
- [3] 付琳,廖书胜,杨秀明. POEMS 综合征二例误诊原因分析及文献复习[J]. *临床误诊误治*, 2013, 26(10): 41-43.
- [4] Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome [J]. *Blood*, 2012, 119(24): 5650-5658.
- [5] Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(5): 476-479.
- [6] 韩咏梅,张新华,李永伟,等. 多发淋巴结肿大的结缔组织疾病 26 例误诊分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(11): 867-868.
- [7] 赵文新,刘新峰,张申宁,等. POEMS 综合征临床误诊原因分析[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(2): 178-183.
- [8] Adelman HM, Cacciatore ML, Pascual JF, et al. Case report: Castleman disease in association with POEMS [J]. *Am J Med Sci*, 1994, 307(2): 112-114.
- [9] Warren KJ. POEMS syndrome in a patient with diabetic ketoacidosis: case report and review [J]. *Cutis*, 1998, 61(6): 329-334.
- [10] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2496-2506.
- [11] 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.
- [12] Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(7): 836-842.