

POMES综合征误诊为肝硬化1例

李敏¹, 杨世英¹, 高晓琴¹, 成娟², 谷有全³, 张立婷¹ (1. 兰州大学第一医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院 神经内科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: POMES综合征是一种罕见的累及神经、血液、内分泌、皮肤、浆膜腔等多系统损害的综合征, 临床表现多样, 存在一定的临床异质性, 加之临床医生对本病缺乏必要的认识, 易被误诊、漏诊。本文报道1例因脾大、腹水、食管胃底静脉曲张误诊为肝硬化的POMES综合征, 随访资料完整, 通过对该病例诊治过程的分析, 以期提高临床医师对该病的认识, 避免误诊、漏诊, 做到早诊断、早治疗。

关键词: 肝硬化; 误诊; POMES综合征

Misdiagnosis of POEMS syndrome as liver cirrhosis: a case report

Li Min¹, Yang Shiying¹, Gao Xiaoqin¹, Cheng Juan², Gu Youquan³, Zhang Liting¹ (1. Department of Hepatology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 73000, China; 2. Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 73000, China; 3. Department of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 73000, China)

Abstract: POMES syndrome is a rare syndrome involving nerve, blood, endocrine, skin, serous cavity and other multi-system damage. On account of the various clinical manifestations and heterogeneity, coupled with the lack of necessary understanding of the disease by clinicians, it is easy to be misdiagnosed and missed diagnosis. This paper reported a case of POMES syndrome misdiagnosed as liver cirrhosis due to spleen enlargement, ascites, esophageal and gastric varices. The follow-up data was complete. It is hoped to improve clinicians' understanding of POMES syndrome through the analysis of the diagnosis of this case, so as to avoid misdiagnosis and missed diagnosis, and achieve early diagnosis and treatment.

Keywords: Liver cirrhosis; Misdiagnose; POMES syndrome

POMES综合征是一种罕见的累及神经、血液、消化、皮肤、内分泌、浆膜腔等多系统损害的综合征, 本病临床表现多样, 可累及多系统, 部分患者出现脾大、腹水等表现, 易误诊为肝硬化。现报告1例本院肝病科初诊肝硬化确诊POMES综合征患者的临床特点、辅助检查、诊疗及随访经过, 以提高临床医生对该病的认识。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 48岁, 甘肃临夏县人, 农民, 回族, 主因“间断乏力1年, 腹胀3个月, 加重10 d”于2021年7月8日入院。

1.2 现病史 患者于入院前1年无明显诱因出现乏

力, 充分休息后可缓解, 无其他特殊不适, 患者未予重视及进一步诊治。入院前3个月患者仍感乏力, 食欲减退, 伴腹胀, 间断胸前区疼痛不适, 活动后气短, 就诊于临夏州医院。查心电图示: II、III、AVF导联ST-T段抬高; 心脏彩色超声示: ①肺动脉高压(轻度); ②左心室收缩、舒张功能正常; ③二尖瓣反流(少量)、三尖瓣反流(少-中量)。CT冠状动脉造影提示: 前降支心肌桥, 右冠状动脉粥样硬化, 狭窄40%。予抗血小板、稳定斑块、营养心肌等治疗后出院。入院前10 d患者感乏力、腹胀较前加重, 活动后气短, 伴双下肢水肿, 偶感恶心, 无呕吐, 无发热, 无咳嗽咳痰, 无腹泻、便秘, 无反酸、胃灼热, 无胸闷胸痛等不适, 2021年7月8日就诊本院门诊, 血常规示: 白细胞 $7.54 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比75.3%, 红细胞 $5.31 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白157 g/L, 血小板 $246 \times$

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.02.003

基金项目: 2022年甘肃省教育科技创新项目(2022B-004); 2021年兰州大学第一医院院内基金(Idyyyn2021-9); 2022年甘肃省省级科技计划(重点研发计划)项目(22YF7FA085)

通信作者: 张立婷 Email: zlt08@qq.com

$10^9/L$; 肝功能示天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 16.7 U/L, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 20.2 U/L, 白蛋白(albumin, ALB) 42.3 g/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 26.8 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 4.1 $\mu\text{mol/L}$ 。腹部超声示: ①肝脏弥漫性病变; ②腹水(24 mm); ③脾脏肿大(脾厚64 mm); ④胆、胰、双肾、门静脉血流未见明显异常。为进一步诊治, 门诊以“肝硬化失代偿期”收住。

1.3 既往史 2020年12月当地医院胃镜提示胃息肉, 行内镜下切除术。2020年间断服用中药近1年, 约1副/周(具体不详)。否认既往高血压、糖尿病等慢性病史, 否认既往肝炎、结核、伤寒等传染病史, 否认输血史, 否认外伤史, 否认药物及食物过敏史, 预防接种史不详。

1.4 入院后诊疗经过

1.4.1 入院专科查体 体温36.3 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏94次/min, 呼吸20次/min, 血压118/76 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清, 精神差, 全身皮肤未见黄染及出血点, 胸背部有散在、多发、大小不一暗红色血管性丘疹, 乳晕色素沉着。腹部饱满, 未见胃肠型及蠕动波, 未见腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张。肝、脾肋下未触及, 肝区叩击痛阴性, Murphy征阴性, 移动性浊音阴性, 双下肢轻度水肿。

1.4.2 初步病情评估及辅助检查 患者外院检查结果提示肝脏弥漫性病变、脾大、腹水, 考虑肝硬化, 故入院后积极评估病情及排查病因。查肝功能示AST 13.5 U/L, ALT 19.3 U/L, ALB 34.4 g/L, TBil 20.6 $\mu\text{mol/L}$, DBil 6.0 $\mu\text{mol/L}$ 。血常规示白细胞 $4.67 \times 10^9/L$, 红细胞 $5.1 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白150 g/L, 血小板 $208 \times 10^9/L$ 。凝血功能示凝血酶原活动度55%, 国际标准化比值1.58, 纤维蛋白原3.57 g/L。自身抗体全项均阴性, 补体、铜蓝蛋白、血清铁、铁蛋白均正常, 肝炎病毒系列均阴性, 结核 γ 干扰素试验阴性。免疫球蛋白IgG 13.1 g/L, 免疫球蛋白IgA 9.35 g/L, 免疫球蛋白IgM 1.78 g/L。甲状腺功能示总甲状腺素(total thyroxine, TT_4) 6.7 $\mu\text{g/dl}$, 总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT_3) 74 ng/dl, 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 8.10 $\mu\text{IU/ml}$ 。肝脏瞬时弹性成像示受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP) 179 dB/m; 肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM) 11.0 kPa。肝脏CT血管造影示: ①肝硬化、腹水、脾大、门静脉高压、

食管下段胃底静脉曲张; ②肝胃间隙、肠系膜及腹膜后多发增大淋巴结, 腹水; ③门静脉增宽, 脾静脉、腹壁静脉迂曲扩张, 附脐静脉开放; ④双肺下叶多发絮片状, 索条状影; ⑤双侧胸腔积液, 心包积液。胃镜示胃息肉, 慢性萎缩性胃炎。排查常见肝硬化病因均阴性, 患者入院后经利尿治疗后腹水消退, 故于超声引导下肝穿刺活检。肝组织病理示: ①肝小叶 肝板排列中度紊乱, 肝细胞轻度水肿, 肝小叶肝窦内仅见少量炎细胞浸润; ②汇管区 汇管区内血管轻度扩张, 见少量淋巴细胞浸润, 未见明显界板炎和纤维增生, 未见明显的血管异常; ③中央静脉 未见特殊; 故病理诊断为轻度急性肝损伤(G1S0), 未见明显特征性改变。

1.4.3 病情分析 患者入院后未查及明确肝硬化病因, 且患者部分临床表现与肝硬化不符, 如患者有脾大但无脾功能亢进, 血细胞计数均正常; 患者不仅有腹腔积液, 同时有胸腔积液和心包积液, 即多浆膜腔积液; 虽影像提示有食管胃底静脉曲张, 但胃镜下未见静脉曲张, 仅见慢性萎缩性胃炎。最重要的是肝组织病理学提示G1S0, 未见纤维组织增生。故患者肝硬化诊断不成立。

1.4.4 多学科诊疗(multiple disciplinary team, MDT)

1.4.4.1 神经内科 患者病程中突出的主诉为乏力, 经常规治疗后肝功能Child-Pugh评分A级, 且无电解质紊乱, 但乏力症状无明显缓解。查体可见四肢肌张力正常, 双上肢肌力正常, 双下肢肌力4级。经神经内科医师会诊, 查脑脊液常规未见异常, 脑脊液生物化学指标中总蛋白85.0 mg/dl, 余未见异常。脑脊液抗酸染色、墨汁染色均阴性, 行四肢肌电图示上下肢神经源性损害(下肢显著, 感觉及运动纤维均受累, 运动纤维受累为主), 考虑多发性周围神经病。

1.4.4.2 血液科 患者免疫球蛋白IgA明显升高, 经血液科医师会诊, 查血清免疫固定电泳示单克隆免疫球蛋白类型为IgA- λ 型, 血清M蛋白3.20 g/L, M蛋白类型为IgA- λ 型。尿本周蛋白阴性。血清游离 κ 轻链25.25 mg/L, 血清游离 λ 轻链45.06 mg/L, 血清 κ/λ 0.5604。尿游离 κ 轻链79.70 mg/L, 尿游离 λ 轻链12.9 mg/L, 尿 κ/λ 6.1783。骨髓细胞学检查示粒系比例明显增高, 红系比例减低, 巨核系增生骨髓象。骨髓细胞染色体核型分析未见克隆性结构和数且异常。白血病免疫分型监测报告示原始细胞区域约占有核细胞0.1%, 淋巴细胞约9.7%, 单核约3.2%, 粒细胞约76.5%, 浆细胞区域约10.1%, 表型无异常, 本次监测范围内未见免疫表型异常细胞。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

182.11 pg/ml。综上考虑单克隆浆细胞增殖性疾病(IgA-λ型)。

1.4.4.3 眼科 病程中患者自诉视力下降,视物模糊,请眼科医师会诊,查眼底示视乳头水肿。

1.4.4.4 皮肤科 患者胸背部有散在、多发、大小不一暗红色血管性丘疹,经皮肤科医师会诊,考虑樱桃样血管瘤。

1.4.4.5 内分泌科 患者入院后查甲状腺功能示TSH升高,TT₄、TT₃正常。甲状腺超声示甲状腺弥漫性病变。经内分泌科医师会诊,考虑亚临床甲状腺功能减退。患者乳晕色素沉着,查泌乳素18.1 ng/ml。

综合病情分析,患者多发性周围神经损害,单克隆浆细胞增殖,内分泌异常,脾、淋巴结肿大,多浆膜腔积液,皮肤血管瘤及色素沉着,视乳头水肿,故最终诊断POMES综合征。建议转血液科化疗,患者及家属拒绝,自动出院。

1.5 随访 患者出院1个月后出现右上肢无力,查头颅CT示左侧额顶枕叶大片脑梗死(急性-亚急性期)伴出血,于神经内科接受治疗后病情好转出院。出院后多次因顽固性腹水于当地医院对症治疗,针对POMES综合征未接受进一步治疗。

2 讨论

POMES综合征主要指多发性周围神经病(polyneuropathy, P)、器官肿大(organomegaly, O)、内分泌病变(endocrinopathy, E)、M蛋白(M protein, M)、皮肤改变(skin changes, S),是一种罕见的累及神经、血液、皮肤、消化、内分泌、浆膜腔等多系统损害的综合征,于1956年由Crow首次描述^[1],后Fukase将此病作为一独立综合征提出,故又称Crow-Fukase综合征^[2]。该疾病发病率低,致残率高,研究表明,POMES综合征5年生存率为79%~84%,10年生存率为62%~77%,治疗效果的关键在于对疾病的认识、快速诊断和在不可逆神经功能障碍发生前的早期干预^[3,4]。由于本病涉及全身多系统,临床表现多样,缺乏特异性,加之临床医生对本病缺乏必要的认识,因而给诊断造成一定困难,易被误诊、漏诊。

POMES综合征发病机制尚不明确,多种细胞因子可能与本病密切相关,尤其促炎症因子和VEGF^[5]。迄今为止,尽管基于抗VEGF治疗的结果表明其可能不是该病的驱动力^[6-8],但VEGF仍是与该疾病活动最相关的细胞因子^[9,10]。研究表明VEGF靶向作用于内皮细胞,诱导血管通透性快速可逆地增加,并在血管生成中起重要作用^[11]。VEGF在成骨细胞、骨组织、巨噬细胞、肿瘤细胞(包

括浆细胞)和巨核细胞中表达^[12]。Wang等^[13]证明POEMS综合征患者的骨髓浆细胞具有更高水平的VEGF mRNA。值得注意的是,多克隆浆细胞和单克隆浆细胞的细胞内VEGF水平相同,但后者细胞内白细胞介素(interleukin, IL)-6表达水平较高,而IL-1β和IL-6均可刺激VEGF的产生^[14]。另外,IL-12也被证明与疾病活动有关^[15]。关于POEMS综合征的浆细胞目前所知甚少,已知95%以上的浆细胞λ轻链表达受限,且伴有免疫球蛋白轻链可变基因(immunoglobulin light chain variable gene, IGLV1)利用受限^[16]。此外,有研究报道POMES综合征患者存在13号染色体的易位和缺失^[17]。目前关于POMES综合征患者的基因谱有一些新发现,但研究结果并不一致^[18,19]。本例患者外周血VEGF表达水平也升高。

Dispenzieri等^[20]于2003年提出了POMES综合征的诊断标准,并于2021年更新诊断标准^[21],包括2条强制性主要标准:①多发性神经病变;②单克隆浆细胞增殖性异常。3条主要标准:①硬化性骨病;②Castleman病(巨大淋巴结增生症);③血VEGF水平升高。6条次要标准:①脏器肿大(脾大、肝大或淋巴结肿大);②水肿(肢体水肿、胸腔积液或腹水);③内分泌病变(肾上腺、甲状腺、垂体、性腺、甲状旁腺或胰腺);④皮肤改变(色素沉着、血管瘤、多毛症、多血症、白甲);⑤视乳头水肿;⑥血小板/红细胞增多症。诊断需要满足2条强制性主要标准、至少1条主要标准以及至少1条次要标准。此外,在诊断过程中需结合POMES患者可能的特征性临床症状和体征,如杵状指、易栓症、肺动脉高压、维生素B₁₂降低等,以上临床表现可作为该病的部分补充诊断标准。

POMES综合征由于其临床表现的多样性和异质性,该病的诊断成为临床医生面临的困难和挑战。本例病例误诊的原因是以下几点与肝硬化相似:①影像学提示肝硬化、门静脉高压、食管胃底静脉曲张;②脾大;③腹水;但以下几点与肝硬化表现不符:①脾大但无脾功能亢进,血细胞计数均正常;②不仅有腹腔积液,同时有胸腔积液和心包积液,即多浆膜腔积液;③虽影像提示有食管胃底静脉曲张,但胃镜下未见静脉曲张,仅见慢性萎缩性胃炎;④肝组织病理学提示轻度急性肝损伤(G1S0),未见纤维组织增生。经多学科诊疗后该患者符合诊断标准中的2条强制性主要标准,1条主要标准(VEGF水平升高),5条次要标准(脾脏肿大、多浆膜腔积液、皮肤血管瘤、视乳头水肿、

内分泌异常),故明确诊断为POMES综合征。患者病程中出现大面积脑梗塞,考虑与POMES综合征易栓症有关。

POMES综合征不仅诊断困难,治疗策略也缺乏明确的指南,现有的治疗方案及疗效评估多来自于病例报告和短期队列的患者^[22]。治疗方案的选择需综合考虑患者病情。尽管病情缓解与VEGF水平下降间存在相关性,但大多数治疗成功的案例与直接治疗潜在的克隆性浆细胞疾病有关,而非仅用抗VEGF抗体靶向VEGF^[21]。对于有显性浆细胞瘤的患者,放疗是一线治疗^[21,23,24]。弥漫性硬化病变或弥漫性骨髓受累的患者以及在完成放疗后3~6个月病情进展的患者应接受全身治疗,首选方案为烷基化剂联合造血干细胞移植^[25-27]。本例患者诊断明确后拒绝接受进一步治疗,目前以对症治疗为主,本团队将持续对其进行后续随访。

综上,POEMS综合征临床表现不一,缺乏特异性,涉及神经内科、血液科、肝病/消化科、内分泌科等多个科室,因首发症状不一使患者就诊不同科室,容易漏诊,且部分患者因出现脾大、腹水等表现,常被误诊为肝硬化,临床上应提高对该病的认识,并加强多学科间综合诊疗,以早期诊断、早期治疗、改善患者预后。

参考文献

- [1] CROW R S. Peripheral neuritis in myelomatosis[J]. BMJ,1956,2(4996):802-792.
- [2] NAKANISHI T, SOBUE I, TOYOKURA Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan[J]. Neurology, 1984,34(6):712-720.
- [3] 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.
- [4] KOURELIS T V, BUADI F K, KUMAR S K, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: an update of the Mayo Clinic experience[J]. Am J Hematol,2016,91(6):585-589.
- [5] MARSH E S, KEDDIE S, TERRIS-PRESTHOLT F, et al. Early VEGF testing in inflammatory neuropathy avoids POEMS syndrome misdiagnosis and associated costs[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2021,92(2):172-176.
- [6] DIETRICH P Y, DUCHOSAL M A. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome[J]. Ann Oncol,2008,19(3):595.
- [7] OHWADA C, NAKASEKO C, SAKAI S, et al. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome[J]. Bone Marrow Transplant,2009,43(9):739-740.
- [8] SEKIGUCHI Y, MISAWA S, SHIBUYA K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2013,84(12):1346-1348.
- [9] MINETA M, HATORI M, SANO H, et al. Recurrent Crow-Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: a case report and review of the literature[J]. Tohoku J Exp Med,2006,210(3):269-277.
- [10] D'SOUZA A, HAYMAN S R, 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.
- [11] KOGA H, TOKUNAGA Y, HISAMOTO T, et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome[J]. Eur J Intern Med,2002,13(1):70-74.
- [12] ENDO I, MITSUI T, NISHINO M, et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in apatient with POEMS syndrome[J]. Intern Med,2002,41(12):1196-1198.
- [13] WANG C, HUANG X F, CAI Q Q, et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome[J]. Leuk Res,2016,50:78-84.
- [14] SOUBRIER M, DUBOST J J, SERRE A F, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor[J]. Arthritis Rheum,1997,40(4):786-787.
- [15] KANAI K, SAWAI S, SOGAWA K, et al. Markedly up-regulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome[J]. Neurology,2012,79(6):575-582.
- [16] BENDER S, JAVAUGUE V, SAINTAMAND A, et al. Immunoglobulin variable domain high-throughput sequencing reveals specific novel mutational patterns in POEMS syndrome[J]. Blood,2020,135(20):1750-1758.
- [17] KANG W Y, SHEN K N, DUAN M H, et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome[J]. Eur J Haematol,2013,91(6):490-496.
- [18] NAGAO Y, MIMURA N, TAKEDA J, et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome[J]. Leukemia,2019,33(7):1723-1735.
- [19] CHEN J, GAO X M, ZHAO H, et al. A highly heterogeneous mutational pattern in POEMS syndrome[J]. Leukemia,2021,35(4):1100-1107.
- [20] DISPENZIERI A, KYLE R A, LACY M Q, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome[J]. Blood,2003,101(7):2496-2506.
- [21] DISPENZIERI A. POEMS syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol,2021,96(7):872-888.
- [22] JURCZYSZYN A, OLSZEWSKA-SZOPA M, VESOLE D, et al. POEMS syndrome-clinical picture and management. current knowledge[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2023,23(8):575-582.
- [23] HUMENIUK M S, GERTZ M A, LACY M Q, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation[J]. Blood,2013,122(1):66-73.
- [24] SUH Y G, KIM Y S, SUH C O, et al. The role of radiotherapy in the management of POEMS syndrome[J]. Radiat Oncol,2014,9:265.
- [25] 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.
- [26] KOJIMA H, KATSUOKA Y, KATSURA Y, et al. Successful treatment of a patient with POEMS syndrome by tandem high-dose chemotherapy with autologous CD34⁺ purged stem cell rescue[J]. Int J Hematol,2006,84(2):182-185.
- [27] NOZZA A, TERENGHI F, GALLIA F, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial[J]. Br J Haematol,2017,179(5):748-755.

收稿日期: 2023-11-17