文章编号:1000-5404(2013)13-1435-02

个案与短篇

以皮肤色素沉着、红斑、结节及溃疡为首发表现的POEMS综合征1例

万 萍,钟 兵 (400038 重庆,第三军医大学西南医院中西医结合科,风湿病中心)

[关键词] POEMS综合征;皮肤溃疡;色素沉着
[中图法分类号] R745 [文献标志码] B

1 临床资料

患者,男性,53岁,全身皮肤变黑、脱屑、溃疡、乳房发育、手足麻木近9年,2012年11月门诊以POEMS综合征、皮肤慢性溃疡收入院。

患者于2004年2月倾倒液化气时,残液将右裤腿浸湿,数日后右胫出现一手掌大小红斑,继之在红斑基础上出现斑点状的色素沉着,红斑较快消退。2004年夏天胸前区出现局限性红斑,继之色素沉着,并逐渐扩散至躯干、四肢,呈黑褐色,边界不清(图1A)。在当地用中药(具体不详)口服及外用,皮肤无明显改善,且进行性加重。2007年9月患者手、足背部皮肤出现大小不等的结节,表面溃烂、结痂(图1B)。我院皮肤科门诊行右手背部皮肤活检示"表皮肥厚伴真皮浅层血管周围炎",门诊会诊考虑诊断为"中毒性角化病"。于重庆职业防治中心监测重金属水平均正常,服用维生素C、维生素E、雷公藤多苷片等治疗,皮疹无明显改善。2008年4月我院皮肤科行右大腿萎缩斑疹活检示"部分表皮缺损伴真皮浅层血管周围炎;免疫病理:表皮棘层细胞部分区域可见IgG网状沉积(+),BMZ可见C_3散在荧光颗粒沉积(+)",诊断为"中毒性黑变病",以还原型谷胱甘肽片、美能片等治疗,效果仍不理想。2010年6月9日至四川省人民医院皮肤科诊治,诊断为"变应性血管炎"。2010年6月18日外伤后外阴红斑、糜烂,经皮肤科治疗后(用药不详)外阴红斑、糜烂好转,皮肤发黑未予处理。2011年9月患者饮食不洁后出现腹胀、腹泻,就诊于新桥医院皮肤科,诊断为"高丙球蛋白血症、皮肤异色症、获得性鱼鳞病、阴囊溃疡"(图1C)。2011年11月入住我科,查β_2微球蛋白:4.58 mg/L;血泌乳素32.98 ng/mL;T细胞亚群:CD4 23.4%,CD8 46.9%,CD4/CD8 0.5;促肾上腺素1.42 pg/mL;血管紧张素Ⅱ>8 000 ng/mL;血清蛋白电泳示:白蛋白34.2%,β球蛋白38.2%,M蛋白带阳性(γ区带);IgG 32.6 g/L;IgM 0.4 g/L;B型利钠肽测定2 971 g/L;血沉97 mm/h;C反应蛋白1.3 mg/dL;补体C_4 0.07 g/L;促甲状腺素4.86U IU/mL;24 h尿蛋白定量514 mg;心脏超声示:右房右室增大、肺动脉增宽、三尖瓣重度返流、左室舒张末期容积及每搏输出量降低。骨髓细胞学检查示:浆细胞增高、嗜酸细胞易见。诊断:"POEMS综合征、血管炎、肺动脉高压、皮肤慢性溃疡"。予环磷酰胺+甲泼尼龙抗炎、调节免疫等对症治疗后病情好转出院。出院后继续予环磷酰胺治疗,皮肤颜色逐渐变浅(图1D)。2012年3月患者因双下肢溃疡、阴囊溃疡入院,查糖化血红蛋白9.2%,给予积极抗感染、局部换药等处理,患者下肢溃疡逐渐缩小。2012年6月患者停用强的松,逐渐感下肢皮肤颜色加深,表面粗糙。于2012年11月再次入院,查体:双下肢外侧1.0 cm×0.5 cm大小、阴囊可见1.0 cm×1.5 cm大小溃疡,表面糜烂,有黄色脓性分泌物及淡黄色渗液。给予抗感染、抑制免疫、调节内分泌、改善微循环等治疗后,皮肤颜色变浅、旧溃疡面缩小,无新发溃疡,病情好转出院。于2013年3月3日因病情恶化没有及时送医而死亡。



A:皮肤红斑、色素沉着、溃疡及结痂;B:小腿内侧巨大溃疡;C:阴囊溃疡;D:治疗后色素沉着减退

图1 以皮肤色素沉着、红斑、结节及溃疡为首发表现的POEMS综合征患者的皮肤表现

2 讨论

POEMS综合征是一种临床罕见的以浆细胞异常增殖为主要病理改变的疾病,临床表现多样,易于漏诊或误诊。

患者有手、足麻木病史,血清蛋白电泳提示M带,免疫球蛋白IgG显著升高,有淋巴结及肝脾肿大,内分泌异常,男性乳腺

[通信作者] 钟 兵,E-mail:dune_zhong@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130527.1358.001.html(2013-05-27)

发育,多次骨穿提示浆细胞增多,提示我们 POEMS 综合征的诊断。POEMS 的诊断目前仍以 Dispenzieri 等[1]2003 年提出的分类标准为主。患者有典型的单克隆浆细胞增殖表现,有双手、双足麻木等症状,但肌电图正常。Castleman 病是一种罕见的淋巴增生障碍,又叫血管滤泡性淋巴结增生,可出现多系统损害表现[2]。该患者符合 Castleman 病的临床表现,但缺乏淋巴结病理活检的结果。VEGF 水平的检测因我院条件限制未能进行,但因未行 X 线片检查而不能明确患者有无骨硬化改变,这种工作上的疏漏,不能不说是一种遗憾。这也提醒我们在临床工作中,尤其是面对各种疑难病例时,必须要认真、仔细地完善相关检查。综上所述,患者至少符合 1 条必须指标、1 条主要指标和 4 条次要指标。患者虽缺乏典型的肌电图改变,但有手足麻木的临床表现,肌电图正常可能与病情进展程度有关,提示我们需长期随访肌电图的变化。目前有多篇文献在缺乏神经病变的情况下,支持 POEMS 综合征的诊断[3-4],有学者将其称为非典型 POEMS 综合征[5]。

POEMS 易于误诊,容易和其他的浆细胞病相混淆,如轻链淀粉样变性或多发性骨髓瘤或外周神经病变,鉴别诊断主要依靠多系统的损害特征和 M 蛋白(λ 链)阳性、血清 VEGF 升高。该患者从起病到确诊花了 7 年零 9 个月,国内外的资料是平均 13~18 个月[1,6],可能与患者早期仅以皮肤改变为主有关。这个患者有液化气接触史,早期以皮肤表现为主,故最初误诊为“中毒性角化病”、“ 中毒性黑变病”、“变应性血管炎”、“皮肤异色症”、“获得性鱼鳞病”等。液化气残液主要成分为碳 5,长期接触皮肤可导致干燥、皲裂、瘙痒、起疱、发红、色素沉着、水肿,烧伤和疼痛,且可加重原有的各种皮肤病。该患者不慎接触液化气残液后开始出现皮肤改变,但多次监测重金属水平正常,我们考虑接触液化气残液为诱因的可能性大。Miest 等[7]对 107 例 POEMS 综合征的分析显示,90% 的患者有皮肤表现,其中皮肤色素沉着和血管瘤最为常见(47%),其次为多毛症(38%)。血管性皮肤改变可见于 62% 的患者,如手足发绀(34%)、雷诺现象(20%)、充血/红斑(20%)、面部潮红(16%)、皮肤发红(11%),进一步分析显示 IgG 升高与皮肤色素沉着和多毛症有关。该患者早期出现皮肤红斑,继之出现色素沉着、皮肤结节,后期反复出现阴囊、小腿等部位皮肤溃疡,愈合后遗留疤痕和结痂(图 1)。我们通过文献检索未发现有报道 POEMS 综合征发生皮肤溃疡者,所以该患者出现皮肤溃疡的原因尚不清楚。我们考虑可能与局部感染或浆细胞浸润所致血管病变有关,但因未对溃疡创面进行组织活检或细菌培养,目前尚不能明确。

目前 POMES 综合征的治疗仍以激素加免疫抑制剂为主,拮抗血管内皮生长因子(VEGF)[8]或外周血干细胞移植[9]等治疗近年来也有尝试,取得了部分疗效,但均有一定的争议。其中美法仑 + 地塞米松疗效尚可,国内的资料显示对血液系统的改善可达 81%,神经系统改善可达 100%[10]。环磷酰胺为烷化剂类免疫抑制剂,与美法仑同为氮芥类药物,药理作用类似。我们对该例患者使用激素 + 环磷酰胺治疗 1 年余,皮肤病变明显好转,取得了较好的效果。

POEMS 综合征发病后存活时间多为 6 个月至 7 年,平均 33 个月[1],患者常因多种并发症死亡。其中肺动脉高压是较为严重的并发症,是导致患者死亡的重要原因。文献[1, 6, 11]报道 POEMS 综合征肺动脉高压的发生率为 5%~40%,细胞因子介导的血管内皮细胞增生可能是其病理基础[12]。合并肺动脉高压的 POEMS 综合征,其确诊时间延长,容易出现呼吸困难、腹水、水肿、胸腔积液等症状。随访结果提示其中位生存期为 54 个月,随访期内有 37%(14/38)的合并肺动脉高压的 POEMS 患者死亡,较总死亡率 19.9%(27/136)明显升高[12]。研究显示 POEMS 综合征合并肺动脉高压经治疗后有 88% 的患者可得到减轻,其中使用美法仑的有效率为 96%,而使用强的松或地塞米特组的有效率仅 50%[13]。该患者经环磷酰胺 + 激素治疗后虽皮肤病变好转,但复查彩超示肺动脉压估测最高为 104 mmHg,呈进行性升高趋势,后期出现呼吸困难等症状,虽未行尸体病理检查,我们仍考虑患者死亡可能与肺动脉高压有关,提示对 POEMS 综合征的患者应监测肺动脉压。

参考文献:

[1] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy M Q, *et al*. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome[J]. Blood, 2003, 101(7): 2496-2506.

[2] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2011, 86(7): 591-601.

[3] Morizane R, Sasamura H, Minakuchi H, *et al*. A case of atypical POEMS syndrome without polyneuropathy[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(5): 452-455.

[4] Chinen K, Fujioka Y. Severe Pulmonary Hypertension Caused by Smoldering Plasma Cell Myeloma: An Autopsy Case of POEMS Syndrome[J]. Case Rep Med, 2012, 2012: 836893.

[5] Li J, Zhou D B. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome[J]. Br J Haematol, 2013, 161(3): 303-315.

[6] 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.

[7] Miest R Y, Comfere N I, Dispenzieri A, *et al*. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome[J]. Int J Dermatol, 2013, [Epub ahead of print].

[8] Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Stangl G, *et al*. Successful treatment sequence incorporating bevacizumab for therapy of polyneuropathy in two patients with POEMS syndrome[J]. Leuk Res, 2012, 36(5): e98-e100.

[9] Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez G A, *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.

[10] 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.

[11] Lesprit P, Godeau B, Authier F J, *et al*. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(3 Pt 1): 907-911.

[12] Li J, Tian Z, Zheng H Y, *et al*. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome[J]. Haematologica, 2013, 98(3): 393-398.

[13] D'Alonzo G E, Barst R J, Ayres S M, *et al*. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(5): 343-349.

(**收稿**:2013-05-03;**修回**:2013-05-21)

(编辑 王 红)