

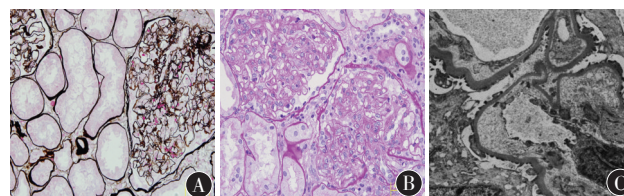
## · 病例报告 ·

## POEMS 综合征相关肾损害与血栓性微血管病样肾损害

聂晟 贾楠 王国保 刘郑荣

患者男, 36 岁, 因“反复颜面水肿伴四肢乏力 9 月”入院。患者 2012 年 3 月开始出现颜面浮肿, 伴四肢乏力, 偶有肢端麻木感, 双侧对称, 遇冷时明显。同时伴性欲减退, 双上肢肢端肤色渐变黑, 未予重视。2012 年 9 月因水肿加重就诊, 查尿蛋白 2+, 尿潜血阴性, 予中药治疗(具体不详), 间断复查尿蛋白阴性到 2+, 血肌酐 79~100  $\mu\text{mol/L}$ , 尿量无异常。因水肿症状反复, 四肢乏力持续不缓解来本院就诊。既往无高血压、糖尿病、肝炎等慢性病史, 个人史、家族史无特殊。查体: 血压 133/94 mm Hg, 双侧乳腺增生, 乳晕颜色加深, 心肺查体无异常, 脾肋下 3 cm 可扪及, 双下肢无水肿。入院后查血白蛋白 30.7 g/L, 球蛋白 25.2 g/L; 血肌酐 67  $\mu\text{mol/L}$ ; 24 h 尿蛋白量 0.47 g; 无镜下血尿; 血常规、甲状腺功能、自身抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、肿瘤标志物、冷球蛋白试验均无异常; 糖耐量试验示“糖耐量异常”; 性激素检测: 催乳素 17.77  $\mu\text{g/L}$ , 余无异常。腹部 B 超: 脾大; 肌电图: 多发周围神经损害(轴索、髓鞘均损害)。颅骨及双侧掌指 X 线: 骨质未见异常; 全身骨显像: 未见异常; 骨髓穿刺: 成熟浆细胞比例 1.5%, 个别偏幼稚, 可见双核浆及浆细胞岛。血清免疫固定电泳: IgA +  $\lambda$  单克隆条带。临床诊断: POEMS 综合征。肾穿刺病理: 免疫荧光: IgA、IgG、IgM、C3、C1q 均为阴性; 光镜: 系膜区弥漫性重度增宽, 细胞及基质相应增生, 多见系膜溶解征。系膜区未见嗜复红物质沉积; 毛细血管祥多数皱缩, 部分呈瘤样扩张(见图 1A), 毛细血管壁内可见红细胞, 内皮细胞轻中度增生; 毛细血管壁不规则增厚, 可见节段性双轨征形成(见图 1B)。GBM 两侧均无嗜复红物质沉积。肾小管多灶状轻度萎缩, 多见蛋白管型, 小管上皮细胞无坏死、脱落。小动脉无坏死, 管壁轻度增厚, 内皮细胞肿胀、轻度增生。电镜: 内皮细胞轻中度增生; GBM 两侧均无电子致密物沉积, 可见内皮下间隙明显增宽(见图 1C), 其内偶有少数细胞碎片。上皮细胞偶见微绒毛变性, 足突节段性融合。诊断: 血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)样改变。

**讨论** POEMS 综合征是一种罕见的多系统受累的临床综合征, 以多发性神经病变(P)、脏器肿大(O)、内分泌病变(E)、单克隆球蛋白增生(M)以及皮肤改变(S)为主要临床表现。POEMS 综合征临床表现复杂, 初发症状及



注: A: PASM; B: PAS; C: 电镜

图 1 患者肾组织病理改变

就诊科室不一, 多以神经或内分泌系统病变就诊。该例患者以肾损害为首表现, 临床并不多见。

POEMS 综合征发病机制尚未完全明确, 目前多认为是浆细胞异常增生所致<sup>[1]</sup>。国外研究表明 POEMS 综合征患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平特异升高, 其升高程度与临床表现的严重程度相关<sup>[2]</sup>。诸多研究表明, 异常升高的 VEGF 与 POEMS 综合征患者的神经病变、脏器肿大、皮肤血管瘤及内分泌异常相关<sup>[3-4]</sup>。因此, 有学者认为 VEGF 升高可能是 POEMS 综合征的主要致病机制之一<sup>[5]</sup>。目前国外已有采用 VEGF 单克隆抗体治疗 POEMS 综合征的个案报道, 但疗效尚未得到公认<sup>[6]</sup>。POEMS 综合征肾损害, 临床多表现为至少中量蛋白尿, 但因 POEMS 综合征中以“肾炎”就诊肾脏病科的较少, 故绝大多数未行肾穿刺活检术。国内仅见南京军区总医院的报道, 均以肾小球系膜及血管内皮细胞病变为主<sup>[6]</sup>。

本例肾脏病理主要表现为: 常规免疫荧光均阴性。光镜下见系膜细胞及基质重度增生, 可见弥漫的系膜溶解及毛细血管祥瘤样扩张, 部分毛细血管祥呈“双轨”样改变。小动脉表现为内皮细胞肿胀、轻度增生。电镜下可见内皮细胞肿胀, 内皮细胞和基膜分离, 内皮下间隙明显增宽。故此, 病理诊断“血栓性微血管病样改变”。考虑到系膜细胞及基质增生明显, 亦可见“双轨征”形成, 需与膜增殖性肾小球肾炎(MPGN)鉴别, 但该患者免疫荧光全阴性, 电镜下内皮、上皮及基底膜内均未见致密沉积物, 故基本排除 MPGN 诊断。

有关 POMEs 综合征肾损害与血栓性微血管病(TMA)的内在联系, 目前尚无相关研究报道。该患者临床上无溶血性贫血、血小板减少等常见 TMA 表现, 病理上亦未见典型微血栓形成。TMA 为一临床病理综合征, 其发病机制亦不完全清楚。Eremina 等<sup>[7]</sup>首次证实 VEGF 参与了 TMA 的发病, 并且已有 VEGF 相关药物导致肾脏 TMA 的病例报道, 其临床表现同样不典型<sup>[8]</sup>。而 VEGF 同时也是 POMEs 综合征的主要致病因素。其次, TMA 的典型病理

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.08.019

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学南方医院肾内科

通信作者: 刘郑荣, Email: Liuzr87@hotmail.com

改变是内皮细胞的损伤,而 VEGF 又被称为“血管通透因子”,能通过增加微血管通透性,导致内皮细胞的损伤。Rosti 等<sup>[9]</sup>的研究表明,POEMS 综合征患者中异常升高的 VEGF 参与了骨髓内皮祖细胞的动员,不仅增加了内皮祖细胞的数目,也同时影响内皮祖细胞的功能。这可能也是 POMES 综合征患者肾脏血管内皮细胞病变的原因之一。虽然目前尚无直接的研究证据证实 POEMS 综合征与肾脏 TMA 的关系,但无论是病理上的典型改变还是机制上的高度关联,都让我们有理由推测 POEMS 综合征的特异性肾损害可能是少见的一类血栓性微血管病。

POEMS 综合征的治疗尚无统一方案,可使用免疫抑制剂治疗、放化疗以及自体血外周干细胞移植治疗,而针对 VEGF 的靶向治疗目前尚无充足临床依据。我们予该患者马法兰+大剂量地塞米松治疗。随访 3 月后,24 h 尿蛋白降至 0.21 g,肢端麻木、肢体乏力症状明显缓解。

参 考 文 献

[1] Pavord SR, Muwby PT, Mithchell VE. POEMS syndrome and waldrenstrom's macroglobulinaemia. J Clin Pathol, 1996, 49: 181-182.  
 [2] Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain, 2005, 128: 1911-1920.

[3] Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. Blood, 2000, 96: 2240-2245.  
 [4] Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet, 1996, 347: 702.  
 [5] Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood, 2005, 106: 1135.  
 [6] 李世军, 陈惠萍, 涂远茂, 等. PPMES 综合征相关肾损害临床及病理特征. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21: 429-434.  
 [7] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med, 2008, 358: 1129-1136.  
 [8] Bollee G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 682-685.  
 [9] Rosti V, Massa M, Campanelli R, et al. Vascular endothelial growth factor promoted endothelial progenitor cell mobilization into the peripheral blood of a patient with POEMS syndrome. Haematologica, 2007, 92: 1291-1292.

(收稿日期: 2013-05-09)

(本文编辑: 孙玉玲)

· 读者·作者·编者 ·

本刊可直接用缩写的一些常用词汇

本刊对以下一些大家都比较熟悉的常用词汇将允许直接用缩写,即第一次出现时,可以不标注中文。

血压(BP)	变异系数(CV)	终末期肾病(ESRD)	丙型肝炎病毒(HCV)
血小板(Plt)	胎牛血清(FBS)	急性肾衰竭(ARF)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
干扰素(IFN)	一氧化氮(NO)	慢性肾衰竭(CRF)	自然杀伤细胞(NK 细胞)
心电图(ECC)	腹膜透析(PD)	重症监护病房(ICU)	人类免疫缺陷病毒(HIV)
红细胞(RBC)	血液透析(HD)	肾小球滤过率(GFR)	酶联免疫吸附测定(ELISA)
白细胞(WBC)	IgA 肾病(IgAN)	心脏监护病房(CCU)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
艾滋病(AIDS)	狼疮肾炎(LN)	肿瘤坏死因子(TNF)	严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
血尿素氮(BUN)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)	动脉血二氧化碳分压(PaCO <sub>2</sub> )
糖尿病(DM)	糖尿病肾病(DN)	丙氨酸转氨酶(ALT)	乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)
血肌酐(Scr)	肾病综合征(NS)	天冬氨酸转氨酶(AST)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)
舒张压(DBP)	体质量指数(BMI)	动脉血氧分压(PaO <sub>2</sub> )	乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)
收缩压(SBP)	磁共振成像(MRI)	甲型肝炎病毒(HAV)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
血红蛋白(Hb)	核因子-κB(NF-κB)	乙型肝炎病毒(HBV)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)