

以冠状动脉痉挛为首表现的 POEMS 综合征 1 例

蔡薇¹ 潘利飞² 张波² 马亮亮¹

[摘要] 本文报道 1 例少见的以反复冠状动脉(冠脉)痉挛为首表现,后诊断为 POEMS 综合征的患者。该患者最初以上腹及胸痛,伴胸闷就诊心内科,冠脉造影未见确切冠脉狭窄,后出现多发周围神经病变、内分泌异常、单克隆球蛋白等,最终诊断为 POEMS 综合征。治疗 POEMS 综合征初期,患者仍有反复胸闷、胸痛发作,再次冠脉造影检查证实存在冠脉痉挛,治疗 4 周期后,患者 POEMS 综合征得到控制,胸闷胸痛未再发作。

[关键词] 冠状动脉痉挛;POEMS 综合征;血管内皮生长因子

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.06.015

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** D

Coronary artery spasm as the initial manifestation of POEMS syndrome: one case report

CAI Wei¹ PAN Lifei² ZHANG Bo² MA Liangliang¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China;²Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University)

Corresponding author: MA Liangliang, E-mail: maliangliangdy@163.com

Abstract This study reports a rare case of POEMS syndrome with recurrent coronary spasm. The patient had abdominal and chest pain accompanied by chest tightness for 24 hours and was admit to hospital, but coronary angiography showed no definite coronary stenosis. Then the patient suffered multiple peripheral neuropathy. Finally, he was diagnosed as POEMS syndrome. During the treatment of POEMS syndrome, the patient still had recurrent episodes of chest tightness and chest pain, then coronary artery spasm was confirmed by coronary angiography. After 4 cycles of treatment, the patient's POEMS syndrome remission, chest tightness and chest pain did not occur again.

Key words coronary artery spasm; POEMS syndrome; vascular endothelial growth factor

1 病例资料

患者,男,55岁,2019年11月因“突发上腹痛 24 h”急诊入我院。病初曾于外院行心电图检查示 T 波异常,心肌标志物正常。入我院后查心电图:窦性心律不齐。心肌标志物:超敏肌钙蛋白 I (TnI) 1.559 μg/L,肌红蛋白(MYO) 109.49 ng/mL,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 11.75 μg/L, B 型脑钠肽(BNP) 780 ng/L。既往吸烟史 30 余年,平均每日 40 支,饮酒 20 余年,近 1 年饮酒量增加,每日饮白酒约半斤。查体未见明显异常。急诊以“冠心病急性非 ST 段抬高心肌梗死?”收入心内科。入院后行冠状动脉(冠脉)造影:右室优势,左主干正

常,左前降支内膜不完整,7#肌桥,左回旋支正常,右冠脉正常。行肺动脉及冠脉 CT 检查排除肺栓塞和主动脉夹层等。胸部 CT:纵隔多发小淋巴结,右侧腋窝淋巴结增大,大者短径约 1.0 cm。心脏超声:少-中量心包积液,右侧胸腔积液。动态心电图和全腹 CT 均无异常。甲功 6 项:促甲状腺激素(TSH) 8.058 μmol/L,偏高,余大致正常。予利尿和酒石酸美托洛尔治疗,症状缓解后出院。出院后仍时感胸痛,可耐受,约数十分钟可自行缓解。2020 年 5 月因双下肢麻木,就诊于我院神经科,行神经传导速度检查示:左右腓总神经、左胫神经运动神经传导速度减慢,诱发电位波幅度降低;右胫神经运动神经传导速度减慢,诱发电位波幅降低,远端潜伏期延长,左右腓肠神经感觉神经传导速度减慢,诱发电位波幅左侧降低。2020 年 7 月怀疑

¹大连医科大学附属第一医院血液科(辽宁大连,116011)

²大连医科大学附属第一医院心内科

通信作者:马亮亮, E-mail: maliangliangdy@163.com

患者为 POEMS 综合征转血液科,入院查体:体型消瘦,皮肤色素沉着,白甲,乳晕发黑(图 1),双侧锁骨下、腋窝和腹股沟均可触及及无痛性肿大淋巴结,大者直径约 2 cm,双下肢无压陷性水肿。血游离 κ 轻链 61.9 mg/L,游离 λ 轻链 573 mg/L, κ/λ 0.108。免疫固定电泳:IgA λ 型单克隆免疫球蛋白(+)。尿 κ 链 17.4 mg/L,尿 λ 链 6.23 mg/L, κ/λ 2.79;血肌酐 172 $\mu\text{mol/L}$ 。性腺 6 项:泌乳素(PRL)798.92 $\mu\text{IU/mL}$ (56~278 $\mu\text{IU/mL}$),余正常范围。促肾上腺皮质激素(ACTH)353.5 pg/mL (7.2~63.3 ng/L),皮质醇 461.72 nmol/L ,BNP 564 ng/L ,血管内皮生长因子(VEGF)1029.57 pg/mL (0~142 pg/mL)。尿蛋白定量 1283 $\text{mg}/24\text{h}$ 。血常规、凝血象、肝功能、血糖、心肌标志物学、免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,BNP 和心电图均未见明显异常。心脏超声:双房大,主动脉瓣硬化,三尖瓣近中度关闭不全,少量心包积液,中度肺高压,左室收缩功能略减低,左室射血分数(LVEF)40%。头 CT:双侧额颞叶局部轻度脑萎缩。骨髓细胞形态学:增生活跃,浆细胞占 1.5%,以原幼浆细胞为主,可见双核多核细胞。骨髓活检:克隆性浆细胞增生,5%~10%,MF-2 级。流式检测异常浆细胞占 0.6%,符合浆细胞肿瘤免疫表型。染色体正常核型。眼科会诊查眼底示双眼视乳头水肿。综上诊断 POEMS 综合征,高危。确诊后予 RCD 方案(来那度胺 10 $\text{mg d1}\sim 21$,环磷酰胺 400 mg d1 ,地塞米松 40 mg d1,8,15,22)治疗,治疗期间患者再次出现胸闷、心前区不适,上腹痛,急查心电图:I、aVL、 $V_1\sim V_6$ 导联 ST 段略上抬, $V_1\sim V_4$ 异常 Q 波(图 2a)。TnI 升至 62.083 $\mu\text{g/L}$ 、

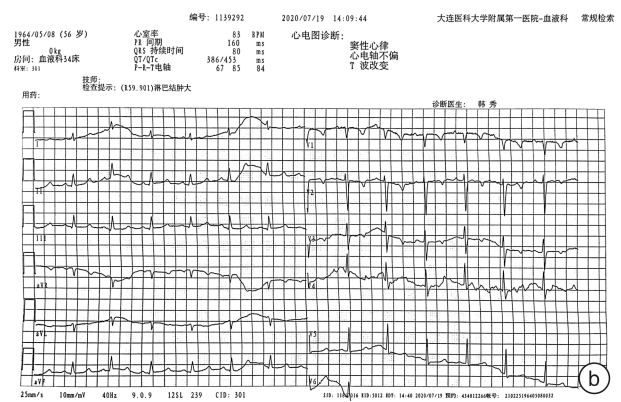
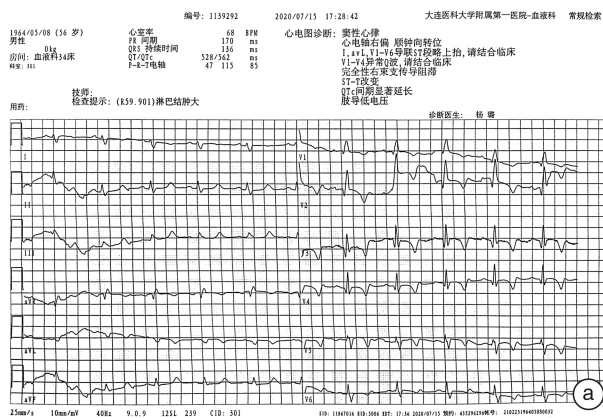
MYO 286.74 ng/mL ,CK-MB 17.42 $\mu\text{g/L}$ 。再次冠脉造影检查,术中见左主干正常,左前降支全程痉挛,左回旋支、右冠脉正常,予硝酸甘油后,痉挛解除(图 3)。予冠心病二级预防,地尔硫卓和尼可地尔解痉治疗后,症状渐缓解,心肌标志物和心电图均好转后出院(图 2b)。2 个疗程后复查血游离 κ 轻链 12.1 mg/L , λ 46.3 mg/L , κ/λ 0.26,TSH 4.518 $\mu\text{IU/mL}$,PRL 353.47 $\mu\text{IU/mL}$,ACTH 243.7 pg/mL ,皮质醇 246.65 nmol/L ,VEGF 228.83 pg/mL ,均较前改善;心脏超声:左室壁节段性运动异常,左室收缩功能减低,LVEF 44%。但患者仍偶有上腹不适,胸痛症状,后背皮肤出现“鱼鳞样”改变(图 4),调整为 BCD 方案(硼替佐米 2 mg d1,8 ,环磷酰胺 400 mg d1,8 ,地塞米松 30 mg d1,8)治疗 2 个疗程,皮肤外用凡士林软膏,患者未再出现上腹痛、胸闷和胸痛症状,皮肤较前好转。2021 年 1 月患者返回当地,自行终止治疗,目前电话随诊一般状态良好。



双侧乳晕色素沉着。

图 1 乳晕

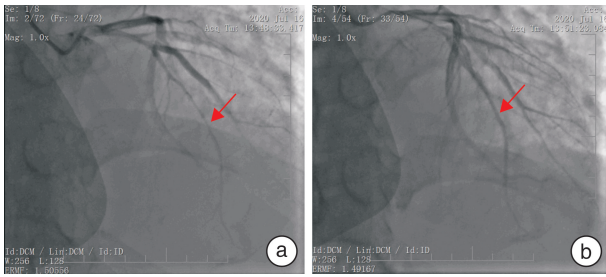
Figure 1 Mammary areola



a:患者胸闷胸痛发作时,I、aVL、 $V_1\sim V_6$ 导联可见 ST 段抬高;b:给予解痉治疗后 ST 段回落。

图 2 心电图

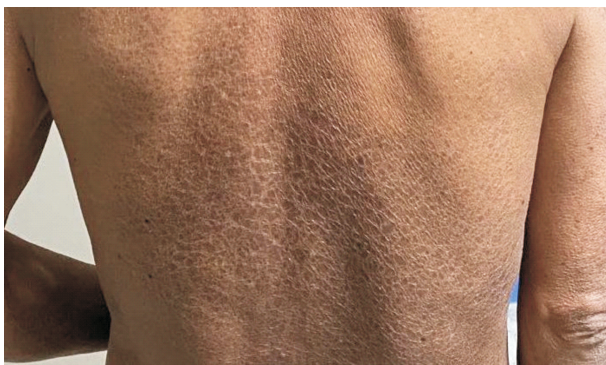
Figure 2 Electrocardiogram



a: 患者胸痛发作时冠脉造影显示左前降支全程痉挛;
b: 给予硝酸甘油后左前降支舒张。

图 3 冠脉造影

Figure 3 Coronary angiography



皮肤呈“鱼鳞样”改变,皮肤粗糙、质硬。

图 4 皮肤

Figure 4 Skin

2 讨论

POEMS 综合征是一种罕见的浆细胞疾病,临床以多发神经病变、器官肿大、内分泌异常、单克隆球蛋白病(也称 M 蛋白)和皮肤改变为主要表现。该病临床表现多样,异质性强,极易漏诊和误诊。本例患者有多发性神经病变、单克隆浆细胞增殖、淋巴结肿大、内分泌异常、肺动脉高压、胸腔积液、心包积液、眼底改变和血 VEGF 升高等临床表现,符合 2017 年 Dispenzieri 等^[1]提出的最新 POEMS 综合征诊断标准。该患者以冠脉痉挛为首发和主要临床表现,临床罕见。

POEMS 综合征的心脏病变最常见的是肺动脉高压(33%~48%)^[2-3],其次是心包积液、心力衰竭和心脏传导阻滞^[4,5]。急性心肌梗死、动脉粥样硬化、血栓形成和动静脉闭塞等也有个例报道,但反复冠脉痉挛临床罕见。冠脉痉挛是指冠脉舒缩功能异常而引起的血管部分或完全堵塞的病理生理状态。根据痉挛部位、严重程度及有无侧支循环等可呈现不同的表现,冠脉痉挛引起的典型变异型心绞痛、非典型冠脉痉挛性心绞痛、急性心肌梗死、猝死、各类心律失常、心力衰竭和无症状性心肌缺

血等,统称为冠脉痉挛综合征(coronary artery spasm syndrome, CASS)^[6]。CASS 在我国并不少见,但目前国内对该领域研究较少,具体机制尚不明确,由 POEMS 综合征导致的 CASS,国内尚无相关报道。1992 年^[7]、1994 年^[8]国外各报道 1 例 POEMS 综合征合并心绞痛患者,后者行冠脉造影,并在冠脉内注射乙酰胆碱引起冠脉血管痉挛伴胸痛,心电图变化与心绞痛发作相同,加入硝苯地平、异山梨酯和阿司匹林后无心绞痛发作,推测部分 POEMS 患者心绞痛发生可能与冠脉痉挛有关,而大血管内皮功能紊乱及炎症因子如 IL-6 水平升高可能是冠脉痉挛机制。研究认为 IL-6、IL-8 等细胞因子可在心脏纤维化及炎症反应中起作用^[9]。Inoue 等^[10]报道了 1 例 POEMS 综合征患者,重度充血性心力衰竭在联合化疗后恢复,同时 VEGF 水平下降,提示血 VEGF 的增多可能是导致左室微循环障碍的原因,进而导致左室急性收缩功能障碍。本例患者诊断 POEMS 综合征之初,胸闷、胸痛症状反复发作,随着后续治疗进行,POEMS 综合征得到有效控制后,其心脏表现才得到改善,说明 VEGF 水平可能与冠脉痉挛发生有关。

目前认为 VEGF 是 POEMS 发病的重要驱动因素,且血清 VEGF 水平与疾病活动密切相关^[11-12]。VEGF 作为一种局部内生性调节剂,还起着维持血管正常状态和完整性的作用,冠脉的一些功能性改变如应激状态下冠脉的痉挛,可能与此相关^[13]。越来越多的研究表明,POEMS 综合征患者易发生脑卒中^[14]。日本学者报道了 61 例 POEMS 患者,近一半出现脑血管狭窄或闭塞,这些患者存在 VEGF 不同水平的升高,考虑血管病变与 POEMS 综合征的疾病活动有关^[15]。POEMS 的脑血管病是一种异质性疾病,有研究发现 VEGF 通过作用于抗平滑肌抗体(SMA)阳性的平滑肌细胞迁移或增殖,加速内膜增厚,而 SMA 阳性平滑肌细胞分布在大脑中动脉^[16-18]。已有很多文献表明 VEGF 在 POEMS 综合征的脑血管病发展中起关键作用,是独立预测因子。但 POEMS 综合征与冠状动脉病变是否与其机制类似有待进一步研究。

POEMS 综合征临床罕见,目前无标准治疗方案,一般采用抗浆细胞治疗的方案。来那度胺和硼替佐米等新药联合治疗可提高疗效,自体造血干细胞移植可使高危患者有一定获益,但心脏受累患者,移植前需要准确评估。对于不适合移植患者,马法兰联合治疗也是经济有效的方案^[19]。本例患者病初接受来那度胺联合治疗,血游离轻链和 VEGF 等生化指标均有改善,但冠脉痉挛仍频繁发作,且出现皮肤鱼鳞样变,后调整为硼替佐米为基

础的三药联合方案,心脏症状明显改善。患者接受 4 疗程治疗后虽自行终止治疗,但临床症状明显改善,电话随诊目前一般状态良好。

通过该患者的诊治提醒临床医生注意,当遇到心绞痛反复发作患者,如排除常见病因后,需考虑到 POEMS 综合征等罕见病可能,提高认识和警惕,减少漏诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8): 814-829.
- [2] Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, et al. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients[J]. *Chest*, 2008, 133(4): 969-974.
- [3] Li J, Tian Z, Zheng HY, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome [J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 393-398.
- [4] Ashrafi F, Darakhshandeh A, Nematolahy P, et al. Complete heart block in a patient with POEMS syndrome: a case report[J]. *ARYA Atheroscler*, 2014, 10(5): 276-279.
- [5] Yokokawa T, Nakazato K, Kanno Y, et al. Pulmonary hypertension and refractory heart failure in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome [J]. *Intern Med*, 2013, 52(10): 1061-1065.
- [6] 向定成, 曾定尹, 霍勇. 冠状动脉痉挛综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(4): 181-186.
- [7] Kato T, Kaneko E, Numano F, et al. Vasospastic angina in Crow-Fukase syndrome[J]. *Am Heart J*, 1992, 124(2): 505-507.
- [8] Yamada M, Yamawaki M, Michikawa M, et al. The Crow-Fukase (POEMS) syndrome with vasospastic angina[J]. *Eur Neurol*, 1994, 34(2): 110.
- [9] 叶桂美, 肖永强, 王茜. 血清 IL-34 和 GLP-1 及 vaspin 对老年急性心肌梗死患者心血管不良事件评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2015, 23(6): 442-447.
- [10] Inoue D, Kato A, Tabata S, et al. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide[J]. *Intern Med*, 2010, 49(5): 461-466.
- [11] 李剑. 我如何诊断和治疗 POEMS 综合征[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(5): 368-371.
- [12] Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome [J]. *Muscle Nerve*, 1998, 21(11): 1390-1397.
- [13] Sellke FW, Wang SY, Stamler A, et al. Enhanced microvascular relaxations to VEGF and bFGF in chronically ischemic porcine myocardium[J]. *Am J Physiol*, 1996, 271: 713-720.
- [14] Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, et al. Cerebral infarction in POEMS syndrome incidence, risk factors, and imaging characteristics [J]. *Neurology*, 2009, 73(16): 1308-1312.
- [15] Sugiyama A, Yokota H, Misawa S, et al. Cerebral large artery stenosis and occlusion in POEMS syndrome[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 239.
- [16] Sekiguchi T, Ishibashi S, Sasame J, et al. Recurrent stroke due to quasi-moyamoya disease associated with POEMS syndrome: an autopsy[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 412: 116738.
- [17] Liao XH, Xiang Y, Li H, et al. VEGF-A stimulates STAT3 activity via nitrosylation of myocardin to regulate the expression of vascular smooth muscle cell differentiation markers[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2660.
- [18] Figueroa JE, Oubre J, Vijayagopal P. Modulation of vascular smooth muscle cells proteoglycan synthesis by the extracellular matrix[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 198(2): 302-309.
- [19] Khouri J, Nakashima M, Wong S, et al. Update on the diagnosis and treatment of POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes) syndrome: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9): 1383-1391.

(收稿日期: 2022-10-25)