

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.019

罕见病例

## TEMPI 综合征 1 例

苏池,肖兵

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ40879);湖南省卫生健康委科研项目(202203022422)

作者单位:518172 广东省深圳市龙岗区人民医院急诊科(苏池);410012 长沙,中南大学湘雅二医院急诊医学科/

中南大学急诊医学及疑难疾病研究所(肖兵)

通信作者:肖兵,E-mail:xiaobing@csu.edu.cn

【摘要】 报道 1 例 TEMPI 综合征患者临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 TEMPI 综合征;红细胞增多;M 蛋白血症;真性红细胞增多症;诊断;治疗

【中图分类号】 R552 【文献标识码】 B

A case of TEMPI syndrome Su Chi\*, Xiao Bing. \*Department of Emergency, Shenzhen Longgang District People's Hospital, Guangdong Province, Shenzhen 518272, China

Corresponding author: Xiao Bing, E-mail: xiaobing@csu.edu.cn

Funding program: Natural Science Foundation of Hunan Province (2021JJ40879); Research Project of Hunan Provincial Health Commission (202203022422)

【Abstract】 Clinical data of a patient with TEMPI syndrome were reported and literature review was conducted.

【Key words】 TEMPI syndrome; Erythrocytosis; M proteinemia; True polycythemia; Diagnosis; Treatment

患者,男,59岁,因“乏力、气促伴皮肤改变1年余,加重伴腹胀7d”于2017年7月20日入院。患者2015年10月开始出现乏力伴活动后胸闷、气促,并逐渐出现颜面部及上肢皮肤颜色加深。2016年1月9日因“双上肢及颜面部皮肤紫红色3个月余”就诊于外院,查红细胞计数及血红蛋白偏高,诊断为“真性红细胞增多症”,予以间断红细胞单采、放血及羟基脲口服治疗。此后患者乏力症状逐渐加重,并出现静息状态呼吸困难,反复多次就诊均效果不佳,遂入院。既往有慢性乙肝病史。查体:全身皮肤色深,色素沉着明显,颜面部皮肤呈紫红色,全身可见散在血管扩张,并可见多个“蜘蛛痣”,以胸背部为甚,甲床轻度发绀。双下肺叩诊呈浊音、呼吸音低,可闻及散在湿啰音。心率95次/min,律齐,心音可,无病理性杂音。上腹部轻度压痛,无反跳痛,肝、脾肋缘下未触及,左肾区叩击痛,移动性浊音阴性。双下肢无浮肿。入院后查血 WBC  $4.25 \times 10^9/L$ , RBC  $5.96 \times 10^9/L$ , Hb 163 g/L, PLT  $223 \times 10^9/L$ , 血细胞压积 58.6%; ALT 14.9 IU/L, AST 24.4 IU/L, Alb 28.6 g/L, 球蛋白 56.5 g/L, UA 653.6  $\mu\text{mol/L}$ , 电解质、心肌酶及 BNP 水平正常;动脉血气分析示 pH 7.388, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, PaO<sub>2</sub> 51.5 mmHg, SaO<sub>2</sub> 82.6%, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.6 mmol/L, ABE -5.5 mmol/L, SBE -6.4 mmol/L; 免疫球蛋白  $\kappa$  链 35.5 g/L, 免疫球蛋白  $\lambda$  链 1.55 g/L,  $\kappa/\lambda$  22.9; 尿免疫球蛋白  $\kappa$  链 0.2 g/L, 免疫球蛋白  $\lambda$  链 <0.05 g/L; 血管内皮生长因子(VEGF) 155.8 ng/L; 促红细胞生成素(EPO) >792 mIU/ml; 免疫固定电泳: IgG  $\kappa$  型 M 蛋白血症; 骨髓细胞学: 骨髓增生活跃, 粒系占 53.5%, 红系占

33.5%, 偶见异常形态, 未见浆细胞异常增生; 真性红细胞增多症相关基因突变检测: JAK2-V617F、JAK2 Exon 12、MPL W515L/K、CALR 均阴性; CT 提示腹膜后多处局限包裹性积液。经多学科会诊后诊断为 TEMPI 综合征, 建议转血液内科继续治疗, 患者拒绝进一步治疗, 出院随访 1 年余后患者死亡。

讨论 TEMPI 综合征是一种新命名的罕见浆细胞疾病, 2011 年才被首次描述, 其临床表现为以下五联征: (1) 毛细血管扩张(telangiectasis, T); (2) EPO 浓度升高和红细胞增多(elevated EPO and erythrocytosis, E); (3) 单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy, M); (4) 肾周积液(perinephric fluid collections, P); (5) 肺内分流(intrapulmonary shunting, I)<sup>[1-4]</sup>。本例患者的临床特点包括皮肤改变、红细胞增多、M 蛋白血症、多浆膜腔积液、EPO 显著升高, 同时多发性骨髓瘤、POEMS 综合征诊断不能确立。本例患者有显著的毛细血管扩张体征, 血清中 EPO 浓度高于检测上限, 并有显著红细胞增多症且无法用其他疾病解释, 具有 IgG  $\kappa$  型 M 蛋白血症, CT 提示肾周大量积液, 均符合 TEMPI 综合征诊断。因患者未行静脉血气分析, 无法准确计算肺内分流, 但根据患者显著呼吸困难的临床表现及动脉血气提示 I 型呼吸衰竭, 且无法用其他病因来解释, 可以推测患者存在肺内分流。根据最新提议的 TEMPI 综合征诊断标准, 本例患者确诊为 TEMPI 综合征。

TEMPI 综合征是新近命名的血液系统综合征, 迄今全球仅数十例报道。大部分患者首发症状为红细胞增多与毛细血管扩张, 极易误诊为真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV), 临

床拟诊为 PV 的患者需考虑 TEMPI 综合征可能<sup>[5]</sup>。此外,单克隆丙种球蛋白(M 蛋白)血症是 TEMPI 综合征的特征之一,需与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)和 POEMS 综合征鉴别<sup>[6]</sup>。TEMPI 综合征骨髓浆细胞比例通常低于 10% 且肾功能一般正常,M 蛋白通常为 IgG κ 型,而 POEMS 综合征则通常为 λ 型 M 蛋白血症<sup>[7]</sup>。提高对 TEMPI 综合征的认识是及时、准确诊断的重要前提,对于红细胞增多的患者应积极完善 EPO 水平检测与 PV 相关基因突变检测,对于有 M 蛋白血症的患者应积极完善骨髓穿刺、VEGF 水平检测与血/尿免疫固定电泳以明确 M 蛋白类型。

TEMPI 综合征的发病机制尚不明确。起初认为肾周积液导致肾脏受压、缺氧引起 EPO 升高从而导致红细胞增生,但不能解释 M 蛋白血症的发生。后续的研究提出浆细胞可分泌巨噬细胞移动抑制因子(MIF),促进浆细胞在骨髓内黏附并调控其分化与去分化,TEMPI 综合征患者骨髓、骨髓浆细胞与外周血中 MIF 水平显著高于健康人群。MIF 可以诱导 VEGF 和 EPO 的表达,从而促进血管新生、血管扩张;并且 MIF 可诱导一氧化氮(NO)的产生而导致肺内分流和毛细血管扩张并促进腹腔、肾周积液。此外,研究发现 TEMPI 综合征患者的浆细胞具有 22q11.23 基因重复,可能导致 MIF 基因的上调。以上研究提示 22q11.23 基因重复导致的 MIF 表达上调可能是 TEMPI 综合征的重要发病机制<sup>[3]</sup>。

临床医师对 TEMPI 综合征认识严重不足,更多的病例报道有助于提升临床医师对该综合征的关注,以提升患者的诊断成功率<sup>[8]</sup>。起初 TEMPI 综合征的治疗通常以对症治疗为主,后续随着更多的病例总结发现 M 蛋白是其特征性表现,因此最新的 WHO 疾病分类将其归类于“浆细胞肿瘤伴副肿瘤综合征”。随后,靶向浆细胞的多种治疗方案均被应用于 TEMPI 综合征的治疗。文献报道硼替佐米、达雷妥尤单抗、来那度胺、高剂量马法兰及自体干细胞移植均能有效控制病情<sup>[9]</sup>。随着临床对该综合征的认识加深,未来更多的患者将得到明确诊断,前瞻性的

临床试验将有助于规范治疗方案的探索。

参考文献

[1] David BS, Wilfried S, Casey OC. The TEMPI syndrome-A novel multi-system disease[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):475-477. DOI: 10.1056/NEJMc1106670.

[2] 郭慧霞,陈以娟,武悦,等.第 528 例 皮肤瘙痒—红细胞增多—M 蛋白血症[J].中华医学杂志,2020,100(46):3727-3730. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200409-01144.

[3] 郭锦州,赵亮,黄湘华.红细胞增多、双侧肾周积液伴单克隆免疫球蛋白血症[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(1):95-100. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2022.01.019.

[4] 刘佳慧,李增军,樊慧守,等. TEMPI 综合征一例[J].中华医学杂志,2021,101(13):966-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200817-02405.

[5] Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European Leukemia Net 2021 recommendations [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(4):e301-e311. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00046-1.

[6] Krzysztof B, Jolanta M, Artur J, et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies; monoclonal gammopathy of undetermined significance and of renal significance[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(9):1440-1452. DOI:10.1093/ndt/gfy259.

[7] Jack K, Megan N, Sandy W. 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. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0586.

[8] David BS, Casey OC, Wilfried S. The TEMPI syndrome[J]. Blood, 2020, 135(15):1199-1203. DOI:10.1182/blood.2019004216.

[9] Xu J, Liu WQ, Fan FJ, et al. TEMPI syndrome: Update on clinical features, management, and pathogenesis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:886961. DOI:10.3389/fendo.2022.886961.

(收稿日期:2022-10-09)

(上接 537 页)

[7] Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for light-chain amyloidosis[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28):3252-3260. DOI: 10.1200/JCO.20.01285.

[8] Kastritis E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone[J]. Blood Adv, 2019, 3(20):3002-3009. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000147.

[9] Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus Cy-BorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: Safety run-in results of ANDROMEDA [J]. Blood, 2020, 136(1):71-80. DOI: 10.1182/blood.2019004460.

[10] Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2021, 385(1):46-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2028631.

(收稿日期:2022-07-28)