

以肾上腺危象起病的肾上腺转移性淋巴瘤 1 例并文献复习

朱森^{1,2} 朱沁玲³ 刘彦^{4*} 徐庆成³ 王维钊³ 曹灵⁴

¹扬州大学医学院,江苏扬州 225001

江苏省苏北人民医院 ²血液科;³消化内科;⁴内分泌科,江苏扬州 225001

关键词 肾上腺肿瘤;肾上腺危象;睾丸;弥漫大 B 细胞淋巴瘤

中图分类号 R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220420

肾上腺危象是指由各种原因导致肾上腺皮质激素分泌相对或绝对不足而引起的一系列临床症状,可累及多个系统。常表现为血压下降、恶心呕吐、低钠血症、精神异常,甚至昏迷等。淋巴瘤转移至肾上腺且合并肾上腺危象的病例十分罕见,江苏省苏北人民医院近来收治 1 例,报道如下。

病例资料

患者男性,62 岁,因“头晕伴恶心呕吐 5 d”于 2020 年 2 月 22 日入住苏北人民医院内分泌科。患者 5 d 前无明显诱因出现头晕,无视物旋转,伴恶心呕吐胃内容物数次,稍活动症状即加重,伴腰背部疼痛,四肢乏力。在消化科门诊就诊后效果较差,查大生化:天门冬氨酸转氨酶(AST)132.0 U/L,丙氨酸转氨酶(ALT)172.0 U/L,钠 119.8 mmol/L,氯 85.0 mmol/L;超声:肝多发囊肿、胆囊壁毛糙、双侧肾上腺偏低回声包块;右侧肾上腺部位见偏低回声 45 mm × 11 mm,左侧肾上腺部位见偏低回声 73 mm × 45 mm。头颅 CT 未见明显异常。拟诊断为“肾上腺危象,双侧肾上腺转移瘤?”收入内分泌科住院治疗。既往 2016 年因睾丸肿大疼痛在外院行睾丸病理提示:免疫组化标记 CD20(++)、CD79α(++~+++)、CD3(灶+)、CD45RO(灶+)、Pax 5(+++),CD5(灶+),CD10(-),Ki-67(80%+),PLAP(-),Ckpan(-),mum-1(+),Bcl-2(-),Bcl-6(-),诊断为睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤,生发中心后亚型。行左侧睾丸切除术后行正电子发射计算机断层显像(PET-CT):提示①左侧睾丸淋巴瘤术后,左侧睾丸缺如,术区未见脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)代谢异常增高灶;②腹主动脉旁及左侧结肠旁沟多发肿大淋巴结,FDG 代谢异常增高,最大标准摄取值(maximum standard uptake val-

ue,SUVmax)27.05。后接受 RCHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)方案化疗 4 次,CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)化疗 1 次,GDP(吉西他滨、顺铂、地塞米松)方案化疗 3 次,后因无法耐受自行停止化疗,化疗后患者未复查 PET-CT。

入院查体:T 36℃,P 80 次/min,R 16 次/min,BP 110/80 mmHg,神志清,精神萎靡,体型消瘦,轻度贫血貌,皮肤口唇黏膜可见轻度色素沉着,扁桃体不大,双颌下可扪及肿大淋巴结各 1 枚,约 2 cm × 2 cm,质软无压痛。甲状腺无肿大,无明显压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,无病理性杂音。腹平软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未及肿大,双肾区无叩击痛。实验室检查:2020 年 2 月 22 日血常规:白细胞计数(WBC)2.88 × 10⁹/L、中性粒细胞计数(N)1.18 × 10⁹/L、血小板(PLT)102 × 10⁹/L;生化常规:白蛋白 30.9 g/L、ALT 60 U/L、AST 101 U/L、乳酸脱氢酶(LDH)596 U/L、葡萄糖(Glu)3.78 mmol/L、钠(Na⁺)116.0 mmol/L;24 h 尿钠 95.0 mmol/24 h;性激素:促黄体生成素 12.50 IU/L、促卵泡刺激素 39.10 IU/L、血睾酮 16.1 nmol/L;促肾上腺皮质激素 5.55 pg/mL;皮质醇 8am 38.40 nmol/L,4 pm 48.30 nmol/L,12 pm 36.00 nmol/L;糖链抗原 199 32.90 U/mL、甲胎蛋白 18.50 ng/mL。自身抗体阴性;Coombs、Hams 实验阴性;乙肝两对半:乙肝表面抗原(+)、乙肝表面抗体(-)、乙肝 e 抗原(+)、乙肝 e 抗体(-)、乙肝核心抗体(+);外周血淋巴细胞免疫分析 CD3 + CD8 + 65.12%;HLA-DR31.12%;睾丸 B 超:右侧睾丸、右侧阴囊未见明显异常。垂体 MRI 未见明显异常。全腹部 CT 平扫:双侧肾上腺增大。腹膜后淋巴结显影。肝内多发低密度灶,囊肿可能。双侧肾周筋膜稍增厚。左

*通信作者:刘彦,E-mail:cathy1sun@126.com,江苏省扬州市苏北人民医院南通西路 98 号

侧腹股沟区絮状影。骨髓穿刺活检报告:粒红巨三系增生,血小板成簇散在均可见。入院诊断为“原发性肾上腺皮质功能减退症,肾上腺危象早期,双侧肾上腺增生?”。

收住内分泌科后予氢化可的松 50mg 静脉滴注,1 次/d,恶心呕吐明显好转后逐渐减量并改为泼尼松片早 5 mg,晚 2.5 mg 口服,同时补钾、抗乙型肝炎病毒治疗。复查生化:ALT 58 U/L、LDH 1 378 U/L、Glu 6. 51 mmol/L、Na⁺ 132. 0 mmol/L、氯 (Cl⁻) 96. 0 mmol/L;查全腹部 CT 增强:双侧肾上腺区占位(左:72 mm×62 mm、右:75 mm×31 mm),符合淋巴瘤浸润表现,较前(2020 年 2 月 22 日)病灶进展,与邻近下腔静脉、双肾静脉分界欠清,见图 1。PET-CT:淋巴瘤治疗后,双侧肾上腺弥漫性增大伴氟脱

氧葡萄糖(FDG)代谢异常增高,考虑淋巴瘤浸润所致可能大;老年脑改变;右肺上叶条状致密影;两肺下叶少许索条影;右侧胸膜增厚;肝脏多发囊肿;副脾;双侧肾周筋膜增厚;脊柱退行性改变,见图 2。

患者纳差四肢乏力等症状明显缓解,无恶心呕吐,无畏寒发热。请血液科会诊后转入血液科,进一步行 CT 引导下左侧肾上腺穿刺活检术明确病理,HE:异型淋巴样细胞弥漫分布,细胞中等大小,圆形、卵圆形免疫组化,见图 3。结果:LCA(+)、CD20(+)、CD3(-)、CD43(+)、CD79α(+)、CD10(+)、Bcl-2(约 90% +)、Bcl-6(约 30% +)、C-myc(约 20% +)、Mum-1(+)、Ki67(约 90% +)、穿孔素(-)、粒酶 B(-)、TIA-1(-)、CD30(-)、CD56(-)、P53(约 50% +)、CD5(-)、CyclinD1(-)。

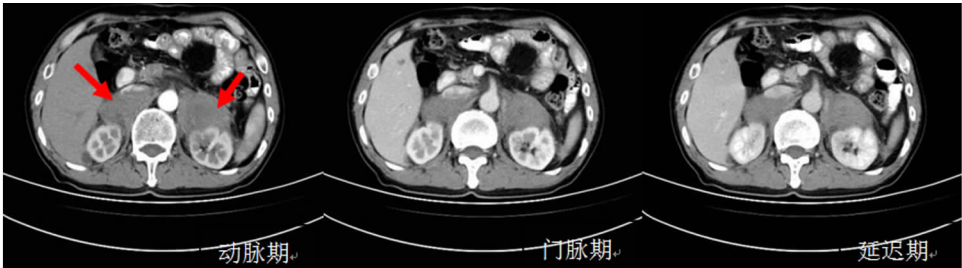


图 1 全腹部增强 CT

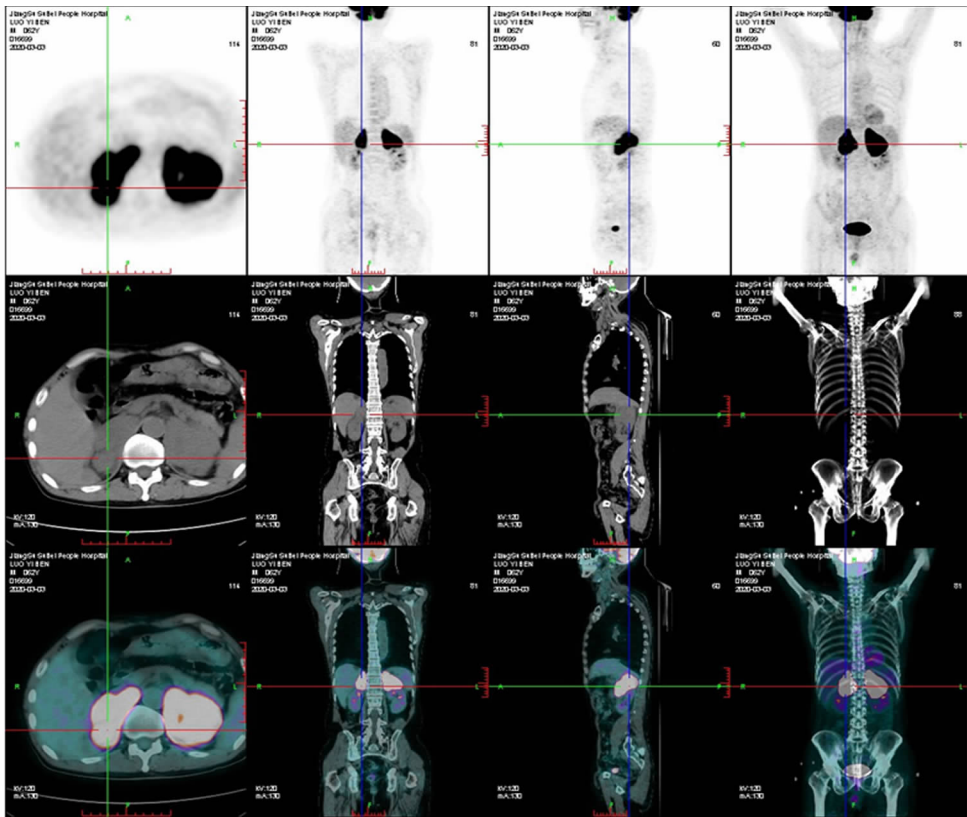
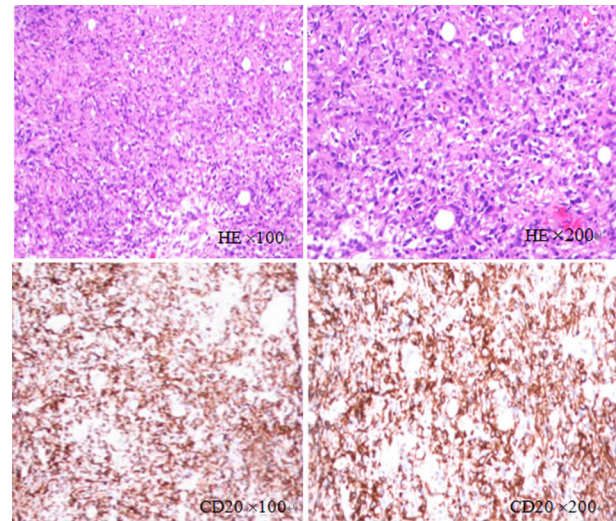


图 2 PET/CT:双侧肾上腺弥漫性增大伴 FDG 代谢异常增高

原位杂交:EBER(-)。脑脊液常规提示透明、无色,红细胞计数 $0.00 \times 10^9/L$,单个核细胞计数(体液) $4.00 \times 10^6/L$,单个核细胞比例(体液) $1.00 \times 10^6/L$,多形核白细胞计数 $1.0 \times 10^6/L$,多形核白细胞比例(体液) 20%,白细胞计数(体液) $5.0 \times 10^6/L$,脑脊液生化提示蛋白 0.28 g/L,氯化物 112.0 mmol/L, Glu 3.93 mmol/L,头颅 MRI 未见明显异常。结合患者临床病史、影像学检查、肾上腺病理 HE 及免疫组化、原位杂交确诊为肾上腺危象,肾上腺转移性淋巴瘤,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(GCB 亚型)。加用 GDP 方案治疗基础病(吉西他滨 1.76 g d1,8,顺铂 40 mg d1~3,地塞米松 40 mg d1~4)化疗,并预防性鞘内注射阿糖胞苷+甲氨蝶呤+激素,辅以输血小板等支持治疗。化疗结束后 6 d 患者突发头晕,伴心慌,体温 39.5℃,心率 80~175 次/min, BP 68/40 mmHg, SPO₂ 95% (面罩吸氧,氧流量 10 L/min),复查血常规:血红蛋白(Hb)85 g/L、WBC $0.29 \times 10^9/L$ 、N $0.04 \times 10^9/L$ 、PLT $49 \times 10^9/L$;生化:白蛋白 21.20 g/L、尿素氮(BUN)11.95 mmol/L、血肌酐(Cr)62.40 μmol/L、钾(K⁺)2.98 mmol/L、Na⁺138.20 mmol/L、Cl⁻104.00 mmol/L。考虑患者出现休克,予以升压、补液等抢救治疗后,转入重症监护病房。转 ICU 后第 2 天(2020 年 3 月 25 日)患者开始解大量暗红色血便,无其他部位出血,血培养提示大肠埃希菌(对左旋氧氟沙星、莫西沙星、哌拉西林、替卡西林耐药);血常规:Hb 67 g/L, WBC $0.23 \times 10^9/L$, N $0.02 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数(L) $0.21 \times 10^9/L$, PLT $17 \times 10^9/L$;凝血常规:纤维蛋白原(FIB)1.6 g/L,凝血酶原时间(PT)14 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)50.9 s,国际标准化比值(INR)1.23;生化:白蛋白 19.6 g/L、尿素氮(BUN)12 mmol/L、Cr 182 μmol/L、Na⁺126 mmol/L、钙(Ca⁺)1.84 mmol/L、血 Cl⁻102 mmol/L;血气分析:pH 值 7.46、二氧化碳分压 21.60 mmHg、氧气分压 96 mmHg、乳酸 3.7 mmol/L;促黄体生成素 25.40 IU/L、促卵泡刺激素 25.60 IU/L、孕酮 III 1.45 nmol/L、雌二醇 158.00 pmol/L;皮质醇 12 pm >1 750.0 nmol/L, 8 am >1 750.0 nmol/L, 4 pm >1 750.0 nmol/L;促肾上腺皮质激素 19.12 pg/mL;降钙素原(PCT)27 ng/mL;心肌损伤标志物:肌钙蛋白 2.36 ng/mL,肌酸激酶同工酶 4.12 ng/mL,肌红蛋白 340 ng/mL,转入 ICU 后改口服泼尼松为氢化可的松 200 mg 24 h 静脉泵入,予万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦抗感染,多次输注血小板、红细胞、血浆,连续肾脏替代血滤治疗,补液升压,止

血等对症支持治疗。2020 年 4 月 3 日患者抢救无效死亡。



注:可见异型淋巴样细胞弥漫分布,细胞中等大小,圆形、卵圆形,CD20 染色阳性

图 3 肾上腺病理

讨论

肾上腺危象,也称为急性肾上腺功能不全,是由于缺乏肾上腺皮质激素(主要为糖皮质激素)而导致的危及生命的内分泌急症,临床表现为疲劳、乏力、体重减轻、腹痛、恶心、呕吐、发热、低血压、头晕,严重者出现休克,合并低钠血症、高钾血症、肾前性肾衰竭、低血糖症等^[1],但常常因体征和症状无特异性,导致误诊漏诊。

肾上腺危象^[2]按病因分为原发性和继发性。原发性肾上腺危象主要病因有自身免疫性肾上腺炎、感染、结核、肾上腺转移癌、原发性肾上腺淋巴瘤、肾上腺出血、肾上腺切除术、肾上腺放疗以及药物致肾上腺皮质功能减退。而继发性肾上腺危象是由于下丘脑或垂体疾病引起促肾上腺皮质激素分泌减少导致继发性肾上腺皮质功能减退,常同时合并有垂体前叶其他激素分泌减少。

肾上腺转移瘤中,肺癌最常见,占有肾上腺转移的 50%^[3],其次是肾癌、肠恶性肿瘤和前列腺癌。文献表明并非每个患者都存在转移的症状^[4,5],双侧肾上腺转移中肾上腺功能不全的患病率约 8%^[6]。因双侧肾上腺受侵犯时,常能保持大部分的功能,只有在腺体被破坏 90% 以上,机体才会发生功能性变化^[7],故在进行鉴别诊断时,需综合其临床表现、实验室检查、影像学检查以及病理结果得出诊断。非霍奇金淋巴瘤是一种常见的恶性肿瘤,其常见转移部位为

肝、骨、颅内等,肾上腺受累非常少,文献报道约 0.2%^[8]。罕见合并肾上腺危象。

该患者因肾上腺危象入院,病理证实为肾上腺淋巴瘤。原发性肾上腺淋巴瘤(primary adrenal lymphoma, PAL)病因不明,可能为免疫缺陷、EB 病毒感染、p53 和 c-kit 基因的遗传缺陷^[9]等,也可能淋巴瘤是肾上腺外发生,经过器官亲和性选择,随后归巢至 1 个或 2 个肾上腺。结合患者病史以及原发性肾上腺淋巴瘤的病因,考虑该患者肾上腺病灶由睾丸淋巴瘤残留病灶转移可能,或经过器官亲和性选择,最后归巢至双侧肾上腺可能。淋巴瘤患者高 LDH 提示预后差, PAL 患者 88% 有升高, 双侧肿瘤 LDH 升高显著高于单侧, 该患者病程中 LDH 最高达 1 378 U/L, 与文献相符^[10]。

文献表明,肾脏/肾上腺受累与继发性中枢神经系统的高风险显著相关^[11], 本例患者 CNS-IPI 评分属于高风险, 虽无颅内转移依据, 但指南仍建议预防性鞘注^[12]。既往报道中, 非霍奇金淋巴瘤中很少侵犯不同内分泌腺体^[13]。但如果患者同时存在多个内分泌腺体激素异常, 临床考虑多个内分泌腺体功能异常和淋巴瘤相关, 建议完善 PET-CT 检查, 淋巴瘤指南也把 PET-CT 检查作为治疗后评估必查项^[14]。

该患者纠正肾上腺危象后, 行肾上腺肿物活检明确病灶为淋巴瘤浸润肾上腺。一般认为淋巴瘤浸润肾上腺导致腺体破坏是不可逆的, 但 Robert^[15]曾报道过 1 例肾上腺淋巴瘤浸润的患者, 经过治疗后肾上腺功能恢复正常, 恢复的机制不甚清楚。故建议在淋巴瘤治疗过程中应反复对患者体内相应腺体功能和激素水平进行评估, 以调整用药。

肾上腺危象可以出现在肾上腺淋巴瘤治疗前、中、后。尽早进行激素替代及冲击治疗是必要的^[16,17]。最早 Prete 等^[18]通过线性药代动力学模型确定了最合适的替代方案, 即先静脉注射 1 次 50 ~ 100 mg 氢化可的松, 迅速增加血清皮质醇并缩短达到稳态的时间, 再 24 h 内连续静脉输注 200 mg 氢化可的松(间歇性推注氢化可的松可导致浓度低谷频繁发生, 可能导致病情加重); 同时快速补液, 好转后开始逐步调整激素剂量。糖皮质激素是淋巴瘤的标准治疗方案的一部分, 因为淋巴瘤细胞对类固醇的敏感性比正常淋巴细胞高^[19]。不管是原发性睾丸淋巴瘤还是继发性肾上腺淋巴瘤, 建议在手术切除的基础上使用放疗, B 系来源的淋巴瘤加用利妥昔单抗(CD20 单抗)治疗可显著改善 5 年病因特异性生存^[20], 睾丸、肾上腺来源淋巴瘤预后差, 且中枢浸润风险很高,

需要同时充分行预防性鞘内注射治疗^[21], 并观察患者有无头痛、呕吐及神经系统症状。Grønning 等^[22]对原发性肾上腺淋巴瘤导致肾上腺功能不全的 2 例患者进行观察发现, 患者在补充糖皮质激素后迅速出现肿瘤减小, 症状消退。本例患者在诊断明确后, 立即予以糖皮质激素替代治疗, 治疗中一度有所好转, 后在化疗过程中出现粒细胞缺乏, 血小板降低, 免疫力低下, 继发感染性休克, 消化道大出血。本患者在治疗过程中, 虽然皮质醇水平逐渐升高, 但促肾上腺皮质激素水平未明显下降, 甚至有所升高, 反映了在重症感染的治疗过程中肾上腺功能低下的状况并未能纠正, 但该患者合并消化道持续出血, 糖皮质激素用量的选择困难, 如何在这种特殊情况下提高肾上腺危象的救治率, 值得内分泌科专科医生进一步研究。

参考文献

- 1 郑鹏杰, 张少玲. 肾上腺皮质功能减退症的诊治现状[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 73-79.
- 2 Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2019, 10(1): 1-12.
- 3 Zhang Z, Wang L, Chen J. Clinical analysis of adrenal lesions larger than 5? cm in diameter (an analysis of 251 cases) [J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 220-221.
- 4 Tallis PH, Rushworth RL, Torpy DJ. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases - A systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2019, 5(5): 1-8.
- 5 Karaosmanoglu AD, Onder O, Leblebici CB. Cross-sectional imaging features of unusual adrenal lesions: a radiopathological correlation[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(8): 3974-3994.
- 6 Naik MM, Nestasie MJ, Gordon MB. Recurrent invasive ductal breast carcinoma presenting as primary adrenal insufficiency with adrenal crisis[J]. AACE Clin Case Rep, 2020, 6(2): e50-e53.
- 7 Husebye ES, Allolio B, Arlt W. Consensus statement on the diagnosis treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency [J]. J Intern Med, 2014, 275(2): 104-115.
- 8 Hassan M, Mandal AK, Sidhu JS, et al. Gastric diffuse large B-cell lymphoma with bilateral adrenal metastasis [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(7): 1-4.
- 9 Ram N, Rashid O, Farooq S, et al. Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature [J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 108-112.
- 10 邓建华, 李汉忠. 原发性肾上腺淋巴瘤的诊断与临床处理[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(1): 91-95.
- 11 Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features prognosis and risk of central nervous system recurrence [J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(8): 38-58.
- 12 Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26): 3150-3156.
- 13 An P, Chen K, Yang GQ, et al. Diffuse large B cell lymphoma with bilateral adrenal and hypothalamic involvement: A case report and lit-