

· 临床研究 ·

以Addison's病首诊的肾上腺淋巴瘤临床特点分析——附5例报告并文献复习

谷秀莲, 谷伟军, 窦京涛*, 杨国庆, 杜 锦, 陈 康, 臧 丽, 金 楠, 杨丽娟, 王先令, 吕朝晖, 巴建明, 母义明, 陆菊明, 李江源, 潘长玉

(解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【摘要】目的 肾上腺淋巴瘤在临床上少见, 以Addison's病首诊者更少见, 本文拟探讨以Addison's病首诊的肾上腺淋巴瘤临床特征、诊治要点及预后, 以提高临床医师对其认识。**方法** 回顾性地分析解放军总医院1995年至2014年间收治的以Addison's病首诊并经病理确诊的5例肾上腺淋巴瘤患者病例资料, 统计其症状、体征、病程、肿瘤大小、病理类型及实验室检查结果, 并结合国内外文献进行分析。**结果** 5例均为老年患者, 年龄(66.4 ± 6.6)岁, 男女比例为4:1。5例患者均有典型Addison's病的表现, 如皮肤变黑、消瘦、乏力、食欲减退。均诊断为原发性肾上腺非霍奇金淋巴瘤, 病理类型为B细胞来源, 4例明确为弥漫大B细胞型。术后给予R-CHOP方案化疗, 其中2例目前健在, 发病至今已分别存活了10个月和20个月, 随访效果尚可, 1例存活3年, 余2例存活时间均不足1年。**结论** 以Addison's病首诊的肾上腺淋巴瘤多发生于老年男性患者, 双侧肾上腺受累多见, 确诊需依赖穿刺病理诊断, 病理类型主要为弥漫大B细胞型, 预后较差。

【关键词】 原发性肾上腺淋巴瘤; 淋巴瘤, 大B细胞, 弥漫性; Addison's病

【中图分类号】 R586.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.02.029

Clinical features of adrenal lymphoma presenting as Addison's disease: 5 case report and literature review

GU Xiu-Lian, GU Wei-Jun, DOU Jing-Tao*, YANG Guo-Qing, DU Jin, CHEN Kang, ZANG Li, JIN Nan, YANG Li-Juan, WANG Xian-Ling, LYU Zhao-Hui, BA Jian-Ming, MU Yi-Ming, LU Ju-Ming, LI Jiang-Yuan, PAN Chang-Yu

(Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective Adrenal lymphoma is a rare entity in clinical practice, especially when presenting as Addison's disease. Hence, we summarized the clinical features and outcomes of this rare disease in order to raise awareness in clinicians. **Methods** Clinical data of 5 cases of adrenal lymphoma admitted to our hospital from 1995 to 2014 were retrospectively analyzed. All of them were firstly diagnosed as Addison's disease and then identified as adrenal lymphoma according to the results of pathology. Their signs, symptoms, tumor size, pathological types and results of laboratory examinations were analyzed, considering literatures review. **Results** The 5 patients were at an age of (66.4 ± 6.6) years, with a male-to-female ratio of 4:1. All of them manifested as typical signs and symptoms of Addison's disease, such as systemic pigmentation, body mass loss, general fatigue and anorexia. They were diagnosed as primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma, with histological type of B-cell origin. Four of them were diagnosed with primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma. R-CHOP chemotherapy was administered to all of them, but 2 died within 1 year, 1 died in 3 years, and only 2 survived till now. **Conclusion** Adrenal lymphoma presenting as Addison's disease is more common in older males, and usually presents with bilateral adrenal glands. Ultrasound- or CT-guided needle biopsy of the adrenal tumor is necessary to make a definitive histopathological diagnosis. The main histological type is primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma, and the prognosis is poor.

【Key words】 primary adrenal lymphoma; lymphoma, large B-cell, diffuse; Addison's disease

Corresponding author: DOU Jing-Tao, E-mail: jingtaodou@sohu.com

淋巴瘤较少侵犯内分泌腺体,故肾上腺淋巴瘤在临床上少见,根据发病原因可分为原发性和继发性。因肾上腺并无淋巴组织,故原发性肾上腺淋巴瘤(primary adrenal lymphoma, PAL)相对罕见,且肾上腺代偿能力较强,以Addison's病首诊的患者更加少见,临床表现缺乏特异性,在临床上不易与Addison's病的其他病因相鉴别,因此诊断较困难。本文回顾性地分析1995年至2014年解放军总医院收治的以Addison's病首诊并经病理确诊的5例肾上腺淋巴瘤患者病例资料,总结其临床特点及治疗转归,以提高临床医师对该病的理解和认识,避免漏诊误治。

1 对象与方法

1.1 一般资料

入选1995年至2014年解放军总医院收治的以Addison's病首诊的肾上腺淋巴瘤患者共5例,均经肾上腺穿刺病理确诊。5例均为老年患者,年龄60~77(66.4±6.6)岁。其中,男性4例,女性1例,男女比例4:1。病程12d~5个月。

1.2 方法

所有患者入院后行常规检查,包括影像学检查、实验室检查以及病理检查,统计其症状、体征、病程及相关检查结果,总结其临床特征及治疗方法,评价预后。采用SPSS13.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示。患者临床特征见表1。

2 结果

2.1 临床表现

所有患者均有典型Addison's病的表现,如皮肤变黑、消瘦、乏力、食欲减退等,其中2例合并不明原因发热,体温均>38℃,持续时间>3d。所有患者均无盗汗、无痛性淋巴结肿大、皮肤瘙痒等典型

淋巴瘤症状,无肝、脾肿大等体征,亦无腹痛、腰痛等局部症状。

2.2 实验室检查

5例患者查皮质醇节律均提示皮质醇水平低下,继发性促肾上腺皮质激素(adreno-corticotrophic-hormone, ACTH)水平升高,支持原发性肾上腺皮质功能减退。3例存在明显的低血钠,伴有乏力、纳差表现,给予糖皮质激素替代后,症状有所缓解。血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平176.2~3126.3U/L(参考值40~250U/L),其中3例高于正常,2例处于正常范围。

2.3 影像学检查

5例患者均行肾上腺超声及肾上腺CT平扫+增强检查,3例行全身PET/CT扫描。病变均累及双侧肾上腺,瘤体直径范围1.2~7.9cm,多数>4cm,肿瘤形态多为椭圆形、类圆形,CT平扫密度多均匀,增强后呈轻度或无明显强化(图1)。3例行PET/CT扫描结果均可见双侧肾上腺肿大,病变处放射性浓聚肿块影,未见腹腔或盆腔淋巴结肿大及肝脾肿大的征象。余2例患者经详细查体亦未发现全身浅表淋巴结肿大,其中1例住院期间行浅表淋巴结、腹膜后淋巴结超声检查未见异常淋巴结。

2.4 病理类型及治疗转归

5例患者均行肾上腺病变穿刺活检术,病理诊断为非霍奇金淋巴瘤。除1例因穿刺组织过少而未明确分型外,其余均诊断为弥漫大B细胞型,免疫组化染色显示CD20(弥漫+)(图2)。术后均给予R-CHOP方案化疗[利妥昔单抗(美罗华)+环磷酰胺+多柔比星(阿霉素)+泼尼松+长春新碱],其中2例目前健在,发病至今已分别存活了10个月和20个月,随访效果尚可;1例存活3年,余2例存活时间均不足1年,均死于肿瘤进展。

表1 5例以Addison's病首诊的肾上腺淋巴瘤临床特征
Table 1 Characteristics of 5 cases of adrenal lymphoma firstly demonstrating as Addison's disease

Sex	Age (years)	Initial presentation	B symptom	Course of disease	Adrenal tumor laterality	Tumor size (cm)	Tumor type	LDH (U/L)	Origin	Lymph node involvement	Outcome (months)
F	64	Systemic pigmentation, body mass loss	None	4m	Bilateral	R: 2.1×4.0 L: 2.0×2.2	DLBCL	200.1	Primary	None	Alive (20)
M	77	Fever, fatigue, anorexia	Yes	15d	Bilateral	R: 4.8×3.7 L: 2.9×4.5	DLBCL	3126.3	Primary	None	Dead (10)
M	68	Systemic pigmentation, fever	Yes	5m	Bilateral	R: 5.6×3.2 L: 3.6×3.6	BCL	825	Primary	None	Dead (11)
M	60	Systemic pigmentation	None	5m	Bilateral	R: 1.2×1.2 L: 1.2×2.2	DLBCL	176.2	Primary	None	Dead (36)
M	63	Fatigue, anorexia	None	12d	Bilateral	R: 6.4×7.9 L: 7.0×4.2	DLBCL	315.1	Primary	None	Alive (10)

F: female; M: male; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; BCL: B-cell lymphoma; LDH: lactate dehydrogenase; m: month; d: day; R: right; L: left

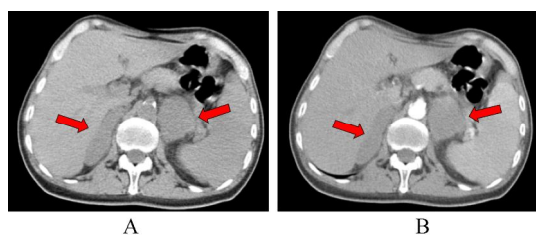


图1 肾上腺CT检查结果

Figure 1 CT findings of the adrenal gland
The adrenal CT scan shows bilateral, large adrenal masses. The tumor size of the right side is 6.4cm × 7.9cm × 1.8cm, and the left is 7.0cm × 4.2cm × 4.3cm

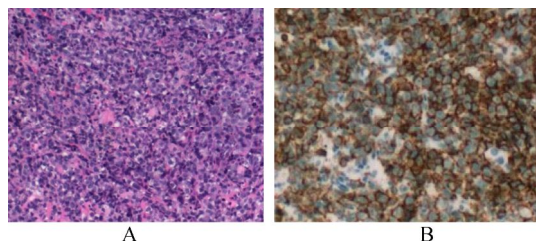


图2 肾上腺穿刺活检病理结果

Figure 2 Pathological findings of the tumor (× 200)
A: normal adrenal tissue is replaced by diffuse distribution tumor cells (HE); B: the tumor cells are positive for CD20 shown by immunohistochemical staining

3 讨论

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,约30%的淋巴瘤可发生于结外淋巴组织,但侵犯内分泌腺体的不足3%,且较多累及甲状腺^[1,2]。原发性肾上腺淋巴瘤是指病变仅限于肾上腺,无肾上腺外淋巴组织受累,在临床上相当罕见。由于肾上腺代偿功能较强,当肾上腺皮质破坏>90%时,才会出现肾上腺皮质功能不全的表现,因此,以Addison's病首诊者更为少见。首例PAL合并Addison's病的病例于1985年由Shea等报道^[3]。此外,有研究指出^[4],PAL患者中出现肾上腺皮质功能不全表现者约占36%。

以Addison's病首诊的PAL患者可出现典型肾上腺皮质功能不全的表现,如疲乏无力、食欲减退、皮肤色素沉着、低钠血症、高钾血症等,且多见于双侧肾上腺受累,单侧病变较少出现^[5]。内分泌功能评估常提示皮质功能减退,如皮质醇水平低下、节律紊乱,若快速ACTH兴奋试验和连续性ACTH兴奋试验均无反应,则支持原发性肾上腺皮质功能不全的诊断。本组资料中5例患者临床表现较典型,诊断符合PAL,病变均累及双侧肾上腺。有文献报道^[1,6],PAL合并Addison's病多见于老年患者,平均年龄为68岁,男性居多,男女比例约为3:1,年龄、肿瘤大小、血清LDH水平常可作为肿瘤负荷以及判断预后的指标。PAL目前病因不明,考虑与免疫缺陷、遗传因素、病毒感染等相关,而老年人随着年龄增

长,全身各器官功能逐渐衰退,免疫力下降,机体对肿瘤细胞的免疫监视和清除作用降低,易受外界各种致病因素的影响,故易患肾上腺淋巴瘤,此外,PAL起病隐匿,临床表现无特异性,老年人对疾病常缺乏警惕性,重视度不够,就诊时多为临床晚期,延误治疗时机,使预后较差。本组5例患者均为老年患者,平均年龄66.4岁,男性4例,女性1例,血清LDH水平3例高于正常,其中2例随访生存期<1年,预后不佳,与文献报道一致。

PAL术前诊断较困难,影像学检查有一定的诊断价值,可初步判断肿瘤大小及形态。目前,CT检查应用广泛,常表现为双侧或单侧软组织肿块,平扫密度多均匀,增强后呈轻度或无明显强化^[7,8]。¹⁸F-FDG PET/CT扫描检查对肾上腺原发肿瘤有重要的诊断价值,原发肿瘤中淋巴瘤为常见病因,有文献报道^[9,10],瘤细胞对氟脱氧葡萄糖(FDG)的摄取率与淋巴细胞增殖及代谢水平呈正相关,因此,PET/CT扫描可用于淋巴瘤的分期以及治疗效果的评估。因肾上腺淋巴瘤常缺乏典型临床特征,发现时病灶体积一般较大,肿瘤直径多>3cm,严重时侵犯周围结构,但有研究指出^[11],肿瘤大小与Addison's病并无明显相关性。本资料5例患者中均行肾上腺CT检查,肿瘤直径多>4cm。3例行全身PET/CT扫描,可见双侧肾上腺肿大,病变处放射性浓聚肿块影。

肾上腺淋巴瘤的确诊有赖于超声或CT引导下病变处穿刺活检,可明确病理类型,有助于诊断及下一步治疗^[12]。PAL较多来源于B细胞,其最常见类型为弥漫大B细胞淋巴瘤,约占70%^[13]。本组5例患者均经超声引导下病变肾上腺穿刺活检,病理诊断均为非霍奇金淋巴瘤,其中4例为弥漫大B细胞型,与文献一致。

合并Addison's病的肾上腺淋巴瘤除有肾上腺皮质功能不全的表现外,典型淋巴瘤的特征较少见,患者较少出现淋巴结肿大、盗汗等,影像学表现亦缺乏特异性,因此容易漏诊误治。在临床上需要注意与Addison's病的常见病因相鉴别。(1)肾上腺结核。我国为结核高发地区,因此,出现Addison's病时应首先考虑肾上腺结核的可能。结核性Addison's病中多数伴有肾上腺外结核,以肺结核最常见,故需要详细询问患者的结核病史和接触史,积极寻找结核病灶的证据。患者常有典型的结核表现,如低热、咳嗽等,结合实验室检查,如血沉、结核菌素试验、痰菌检查等,有助于鉴别诊断。此外,肾上腺结核的CT有其特征性表现,主要为肾

上腺的增大、萎缩及钙化,萎缩及钙化多出现于病程>2年者^[14,15]。(2)自身免疫性肾上腺炎。该病具有隐匿性,病情逐渐加重,严重时可导致肾上腺危象。其CT特征性表现为肾上腺无钙化性萎缩。患者常合并其他自身免疫性疾病,如桥本甲状腺炎、1型糖尿病,此时需警惕多腺体自身免疫综合征。血液中检出肾上腺皮质自身抗体,有助于该病的诊断^[16]。(3)转移癌。转移性肿瘤多有原发肿瘤病史,以肺癌、乳腺癌、结肠癌和肾癌转移多见,且多累及双侧肾上腺,CT常表现为形态不规则,边界不清,常出现坏死致密度不均。除此之外,临床上若发现肾上腺占位性病变,还需注意与以下疾病相鉴别。(1)嗜铬细胞瘤。因原发性肾上腺淋巴瘤多为双侧病变,体积较大,不易与恶性嗜铬细胞瘤相鉴别。而PAL的诊断有赖于穿刺活检,穿刺前需注意测定儿茶酚胺水平,除外嗜铬细胞瘤可能。(2)肾上腺皮质腺癌。肿瘤体积一般大于淋巴瘤,常侵犯周围血管结构,影像学可见坏死或钙化等病变。该病免疫组化染色多为Ki-67阳性,而PAL为CD20阳性^[2]。

PAL的治疗方案主要包括全身化疗、手术治疗以及放疗等。如患者一般状况良好,能耐受手术,且无邻近脏器受累者,可行手术治疗,术后联合化疗、放疗,可取得一定疗效。全身化疗一般采取CHOP方案。有研究显示^[17],对于弥漫性大B细胞淋巴瘤,在传统CHOP方案的基础上联合利妥昔单抗效果确切,可改善预后。PAL多见于老年患者,疾病进展迅速,因老年人随着年龄增加,各器官系统功能有所衰退,对联合化疗的耐受力下降,同时常合并有糖尿病、心血管疾病、呼吸系统疾病及肾功能不全等慢性疾病,抗肿瘤治疗中的致命性和重度毒性反应发生率高,导致患者预后不佳,平均生存期较短,一般<1年。本组5例患者均给予R-CHOP方案化疗,其中2例存活不足1年,均死于肿瘤进展。因此,对于老年患者,治疗的过程中应注意评价患者的耐受力、器官功能状况以及伴随疾病情况,充分考虑治疗方案可能带来的毒副反应,并加以预防。

对于合并Addison's病的PAL患者需同时给予糖皮质激素替代。尽管在疾病早期不一定出现肾上腺皮质功能不全,但随病情发展,可导致肾上腺组织进一步破坏,严重者可发生肾上腺危象。肾上腺危象是Addison's病的急性并发症,如不及时抢救,可发展至休克、昏迷,严重时甚至危及患者的生命^[18]。因此,临床医师应提高警惕,以避免肾上腺危象的发生。

PAL发病率低,仅占结外恶性淋巴瘤的不足3%^[19],合并Addison's病者较罕见,且缺乏特异的临床特征及影像学表现,临床上对该病的认识不足,不易与Addison's病的其他病因相鉴别,从而造成误诊和漏诊。该病具有侵袭性,进展较快,成功的治疗依赖于早期、准确、及时的诊断,因此,对于表现Addison's病的患者应积极寻找病因,除筛查常见病因外,PAL也应考虑在内。如为老年患者,尤其是男性,表现为双侧肾上腺占位,全身淋巴结无肿大,则应高度怀疑PAL可能,建议进一步行FDG PET/CT扫描,并行肾上腺穿刺活检术以明确诊断。

【参考文献】

- [1] Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, *et al.* Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma demonstrating adrenal failure[J]. *Intern Med*, 2010, 49(20): 2241-2246.
- [2] Ozimek A, Diebold J, Linke R, *et al.* Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma—review of the literature. Preoperative differentiation of adrenal tumors[J]. *Endocr J*, 2008, 55(4): 625-638.
- [3] Shea TC, Spark R, Kane B, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma limited to the adrenal glands with adrenal insufficiency[J]. *Am J Med*, 1985, 78(4): 711-714.
- [4] Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, *et al.* Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure[J]. *Intern Med*, 2003, 42(7): 609-614.
- [5] Wu Y, Gu WJ, Dou JT, *et al.* Clinical features and outcomes of adrenal lymphoma[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2013, 34(9): 964-966. [吴艳, 谷伟军, 窦京涛, 等. 肾上腺淋巴瘤临床特点及预后分析[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(9): 964-966.]
- [6] Erçolak V, Kara O, Güncaldı M, *et al.* Bilateral primary adrenal non-Hodgkin lymphoma[J]. *Turk J Hematol*, 2014, 31(2): 205-206.
- [7] Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1583-1593.
- [8] Han LL. Primary bilateral adrenal lymphoma: a case report[J]. *J Clin Radiol*, 2011, 30(10): 1445-1446. [韩礼良. 双侧肾上腺原发性淋巴瘤1例[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(10): 1445-1446.]
- [9] Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, *et al.* FDG PET/CT in extranodal involvement of non Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease[J]. *Radiographics*, 2010, 30(1): 269-291.
- [10] Yu XF, Wang WG. Primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: 2 cases report and literature review[J]. *J Pract*

- Oncol, 2014, 29(3): 271-272. [俞晓峰, 王伟高. 原发性肾上腺非霍奇金淋巴瘤2例并文献复习[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(3): 271-272.]
- [11] Gu B, Ding Q, Xia G, *et al.* Primary bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma associated with normal adrenal function[J]. Urology, 2009, 73(4): 752-753.
- [12] Kunavisarut T, Nitiyanant W, Muangsomboon S, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma with adrenal insufficiency: a case report and literature review[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(5): 687-690.
- [13] Kacem K, Zriba S, Lakhal RB, *et al.* Primary adrenal lymphoma[J]. Turk J Haematol, 2014, 31(2): 188-191.
- [14] Zhou XF. The diagnosis and treatment of adrenal tuberculosis complicated with Addison's disease[J]. Chin J Endourol, 2012, 6(3): 164-167. [周祥福. 肾上腺结核合并Addison's病诊断与治疗的现状[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志, 2012, 6(3): 164-167.]
- [15] Rifaioğlu MM, Erden EŞ, Rifaioğlu EN, *et al.* Adrenal mass mimicking the incidentaloma in a patient with newly diagnosed adrenal failure due to tuberculosis[J]. Tuberk Toraks, 2013, 61(3): 265-267.
- [16] Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis)[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 408-411.
- [17] Kim YR, Kim JS, Min YH, *et al.* Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL)[J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 49.
- [18] Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, *et al.* Adrenal cortical insufficiency—a life threatening illness with multiple etiologies[J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(51-52): 882-888.
- [19] Ezer A, Parlakgümü A, Kocer NE, *et al.* Primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases[J]. Turk J Gastroenterol, 2011, 22(6): 643-647.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊, 创办于2002年, 月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病, 老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhlnmqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>