

以肾小管酸中毒为首发表现的儿童恶性淋巴瘤

张金凤, 黄榕

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 原发性肾淋巴瘤是原发于淋巴结以外的一种恶性淋巴瘤, 罕见于儿童。该文报道2例以肾小管酸中毒为首发表现, 以肾组织穿刺病理确诊的儿童原发性肾淋巴瘤。2例皆以“多饮、多尿、乏力、呕吐、贫血”为主要症状, 双肾肿大, 伴低钾、低钙、低磷, 代谢性酸中毒等。1例放弃治疗, 另外1例经泼尼松、长春新碱、阿糖胞苷 + L-天冬氨酸酰胺酶(PVA + L-ASP)方案化疗, 联合氨甲喋呤、地塞米松、阿糖胞苷鞘内注射、纠酸、补钾、输血及对症支持治疗后, 多饮多尿症状缓解, 内环境稳定, 复查肾B超无异常发现。一旦怀疑该型恶性淋巴瘤, 应尽快肾组织穿刺病理确诊, 早期采取综合治疗, 包括手术、化疗与放疗、支持疗法等。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(4): 500 - 503]

[关键词] 原发性肾淋巴瘤; 肾小管酸中毒; 儿童

[中图分类号] R733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2008)04 - 0500 - 04

Renal tubular acidosis as an initial manifestation in children with malignant lymphoma

ZHANG Jin-Feng, HUANG Rong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Huang R, Email: hdoctor@tom.com)

Abstract: Objective Primary renal lymphoma is one of the malignant lymphomas that initially presents in the extra lymphonode, which is rarely seen in children. This study reported two cases of primary renal lymphoma in children who were definitively diagnosed by renal biopsy. Renal tubular acidosis was the initial manifestation in both cases. They were referred to the hospital with chief complaints of polydipsia, polyuria, debilitation, vomiting and anemia. Imaging and laboratory examinations showed bilateral renomegaly, hypocalcemia, hypophosphatemia, and metabolic acidosis. One of the patients discontinued therapy. The other received chemotherapy including prednisone, vincristine, cytarabine and L-asparaginase, combined with intrathecal injections of methotrexate, dexamethasone and Ara-C and supporting treatment. Twenty-three days after treatment, polydipsia and polyuria were relieved, and acidosis, kaliopenia and anemia were improved in the patient. There were no abnormal findings in the renal B-ultrasound re-examination. It was concluded that when a patient is suspected of renal lymphoma, diagnostic puncture and renal biopsy should be performed early. Early combined therapeutics including chemotherapy, radiation therapy, surgery and supporting treatments may result in a favorable prognosis in patients with this disease. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(4): 500 - 503]

Key words: Primary renal lymphoma; Renal tubular acidosis; Child

1 概述

恶性淋巴瘤的原发部位多数在淋巴结, 但少数可发生在结外淋巴组织或不含淋巴组织的器官和组织, 恶性淋巴瘤仅限于一个结外器官或组织, 伴或不伴有区域淋巴结浸润, 称为原发性结外淋巴瘤(primary extra nodal lymphoma, PENL), 约占所有淋巴瘤的10% ~ 40%。在结外淋巴瘤中以胃肠道和口咽淋巴环两处发生率最高, 发生于其他特殊部位少见。

而原发性肾淋巴瘤(primary renal lymphoma, PRL)极为罕见, 在肾脏病变中发病率少于1%^[1], 且以弥漫型占大多数, 在疾病进展过程中症状隐匿。而以肾小管受累为首发的恶性淋巴瘤尚未见报道。

1.1 病因

病因至今未明, 由于正常肾实质缺乏淋巴样组织, 所以对原发性肾淋巴瘤作为明确的疾病是否存在一直有争议。此类病例稀少, 预后差, 病变的扩散往往导致死亡, 所以应引起足够的重视。然而, 有人认为淋巴瘤可能与肾门部位炎症导致淋巴细胞聚集

[收稿日期] 2007-11-26; [修回日期] 2008-01-28

[作者简介] 张金凤, 女, 硕士, 主治医师。主攻方向: 小儿神经系统疾病。现在广东省佛山市顺德区妇幼保健院工作, 邮编: 528300。

[通讯作者] 黄榕, 教授, 硕士生导师, 中南大学湘雅医院儿科。邮编: 410008。

有关^[2]; Karadeniz 等^[3]在肾淋巴瘤患者切除的肾脏内发现存在黄色肉芽肿性肾盂肾炎; 另外有解释认为淋巴瘤可能由于肾被膜淋巴系统侵入肾实质所致^[4]; 另一种解释认为原发性肾淋巴瘤可能与肾周围脂肪组织有关^[5,6]; 免疫缺陷, 包括原发性或获得性免疫缺陷与其发病相关。

1.2 病理

原发性肾脏淋巴瘤在病理形态学上存在多样性, 包括前 B 淋巴母细胞型淋巴瘤、前 T 淋巴母细胞淋巴瘤, Burkitt 型淋巴瘤、大细胞型淋巴瘤, 弥漫性高分化 B 细胞淋巴瘤。Karadeniz^[3]总结了 7 例儿童肾原发性淋巴瘤中, 2 例前 B 淋巴母细胞型淋巴瘤、2 例前 T 淋巴母细胞淋巴瘤, 淋巴母细胞瘤, Burkitt 型淋巴瘤和大细胞型淋巴瘤各 1 例。且有 6 例是双侧受累。本文两例病人均为 T 细胞性淋巴瘤。肾淋巴瘤的影像表现有局块型, 肾周型及弥漫浸润型。其影像表现与淋巴瘤的病理机制有密切关系, 弥漫浸润型的病变主要发生于间质, 以肾单位、集合管、血管为支架, 呈弥漫性生长, 随着肾普遍增大, 肾盂、肾盏破坏, 并沿肾周、脂肪间隙浸润。

1.3 临床表现

PRL 缺乏一般淋巴瘤的特异性表现, 血尿、腰部疼痛、腹部肿块^[7]及呕吐、贫血及肾功能衰竭^[2,8]为其常见症状, 伴或不伴有发热。少有乏力、盗汗、虚弱、厌食、体重减轻等症状报道。肾衰的原因可能为肾组织淋巴瘤浸润或高钙血症所致^[9]。目前尚无多饮多尿、低钾、肾小管性酸中毒为首发症状的报道。该病术前确诊率极低, 容易漏诊及误诊。本文两例病人均以消化道症状、多饮多尿, 肾小管酸中毒为首发, 起病隐匿。影像学检查包括 B 超、CT、MRI, 对肿瘤的定位、转移和分期有重要的辅助诊断意义。其病变以局部损害为主, 很少侵犯骨髓合并瘤性白血病, 此与一般结内淋巴瘤初诊时约 15.6% 合并白血病不同。临床分期以 I ~ II 期为主, 这与一般结内淋巴瘤以 III ~ IV 期为主也不同。

1.4 诊断及鉴别诊断

PRL 的诊断标准: ①缺乏其他引起肾脏功能障碍的原因而突发的肾功能衰竭; ②经治疗后肾功能迅速改善; ③没有尿路梗阻而出现肾脏迅速增大; ④没有淋巴结或结外器官受累; ⑤组织病理学检查证实。本病应与肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、肾病综合征、尿路感染及其他原因引起的肾小管酸中毒等鉴别。

1.5 治疗及预后

该病预后差, 目前缺乏最佳治疗方案, 绝大多数

需要采取综合治疗, 多采用手术治疗联合化疗。常用化疗药物包括环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、左旋门冬酰氨酶。关键是尽可能早期诊断、治疗充分、用药足量、坚持全程联合治疗。Fang 等^[10]应用 CD20 人鼠嵌合性单克隆抗体、周期性应用干扰素及放射治疗等治疗 3 例肾脏原发性 B 细胞性淋巴瘤。2 例治疗后存活超过了 5 年。

2 病例报告

病例 1, 男, 11 岁, 因“乏力、纳差 6 月余, 多饮多尿、面色苍白 1 月余”入院。患儿无明显诱因出现乏力、纳差, 伴恶心、呕吐, 下腹痛, 当地服中药治疗 2 月, 上述症状逐渐加重, 进食即呕, 同时伴面色苍白。查 Hb 为 64 g/L, 自起病后 2 个月出现多饮多尿, 每日饮水量达 4 000 mL, 尿量达 4 000 ~ 5 000 mL, 大便 2 ~ 3 d 一次, 体重下降 10 kg。曾诊断为“慢性肾炎, 慢性肾功能不全, 重度贫血, 肾性尿崩症, 乙型肝炎”。予以抗生素、地塞米松及调节水电解质平衡等治疗无好转。患儿易感冒, 3 岁时曾患乙型肝炎。体查: T 36℃, P 90 次/min, R 25 次/min, 体重 18 kg。营养差, 消瘦, 慢性病容, 重度贫血貌, 自动体位。皮肤粗糙, 稍黑, 浅表淋巴结无肿大, 头、颈、心、肺无异常。腹软, 腹部有压痛及反跳痛, 双肾区明显触痛及叩痛。肝脾未触及, 移动性浊音阳性可疑。双下肢无水肿。入院后查: Hb 56 ~ 83 g/L, WBC 25.7 ~ 38.9 × 10⁹/L, N 0.85 ~ 0.90, L 0.1 ~ 0.15, PLT 263 ~ 553 × 10⁹/L, 尿蛋白(+), RBC 0 ~ 1 个/HP, WBC 0 ~ 5 个/HP, PPD 皮试及 PPD-IgG(-), K⁺ 2.1 ~ 2.9 mmol/L, Na⁺ 130 mmol/L, Cl⁻ 107.9 ~ 123.5 mmol/L, Ca²⁺ 2.22 ~ 2.24 mmol/L, 磷 0.8 mmol/L, CO₂CP 5.1 ~ 10.2 mmol/L, 阴离子间隙 17.6 ~ 26.9 mmol/L, 血脂、肝、肾功能、免疫全套、心肌酶、γ-GT、AFP 正常, ESR 78 mm/h, 碱性磷酸酶 305.1 U/L, HBsAg(+), HBeAg(+), 腹水涂片脓细胞(+++), RBC 1 ~ 4 个/HP, 染色(-)。血培养、腹水高渗培养及霉菌培养均(-), 腹水厌氧培养有大肠埃希菌生长。腹水病检未见癌细胞。禁水试验, 尿比重 1.003, 尿渗透压 56 ~ 67 mOsm/L, 血渗透压 270 ~ 276 mOsm/L, 24 h 尿肾病全套: 尿量 5 300 mL, 蛋白 326 mg/L, 极少量中分子型, NAG 9.4 U/L, 尿 VMA 正常, PT + KPTT 正常, 尿钙 1.72 mmol/L。皮质醇增高 8 Am 409.9 ng/mL, 4 Pm 360.4 ng/mL。腹部 CT: 双肾肥大, 肠管扩张, 不完全性轻度梗阻, 未见明显肿块, 双肾上

腺未见异常。B超:左肾128 mm×62 mm,右肾129 mm×60 mm,双肾增大,肾实质病变B级,脾门区探及2个低回声结节,35 mm×21 mm,18 mm×15 mm,脾门区淋巴结肿大。肾组织穿刺光镜显示:肾小管明显萎缩,在其间见大量核深染,核不规则,胞浆少的异型细胞弥漫性浸润,另见7个肾小球病变不明显,未见异型细胞浸润。免疫组化:白细胞共同抗原(LCA)(+),T(++),波形蛋白(Vim)(+),B(-),细胞角蛋白CK(-),上皮膜抗原(EMA)(-),肌特异性肌动蛋白(HHF35)(-),S-100(-)。电镜显示2个肾小球呈轻度系膜增生改变,肾间质内有大量核畸形,核浆比例改变,有核分裂且呈多形性肿瘤细胞,恶性网状细胞增生可能性大,肾小管无改变。病理结果考虑:肾非霍奇金恶性淋巴瘤,T细胞性。骨髓片:增生明显活跃,粒系有核左移,红系比值增高,淋巴细胞比值减低,余正常。血片:白细胞分布增高,分类分叶核比值增高。明确诊断后拒绝进一步治疗。

病例2,男,11岁。因“呕吐1月,多饮多尿、面色苍白、气促半月余”入院。1月前开始呕吐,4~5次/d,晚间为甚,呕吐为非喷射性,无咖啡色胃内容物。伴发热,体温38.6℃,予以青霉素抗炎,发热渐退,但呕吐无好转。10 d后开始多饮多尿,饮水3 000~4 000 mL/d,夜尿4~5次,尿量4 000 mL左右,口渴明显,有尿频,无尿痛及血尿。面色渐苍白,气促,无鼻衄,出血及关节肿痛等。病后体重下降4 kg。当地检查:Hb 105 g/L~49 g/L,WBC在 $9.9 \sim 19.7 \times 10^9/L$ 之间,N 0.43~0.56,L 0.37~0.57,血小板 $129 \sim 225 \times 10^9/L$ 之间,多次查血 $K^+ 1.58 \sim 3.07 \text{ mmol/L}$, $Na^+ 126 \sim 138 \text{ mmol/L}$, $Cl^- 94 \sim 116 \text{ mmol/L}$, $Ca^{2+} 1.7 \sim 2.35 \text{ mmol/L}$,磷 $0.62 \sim 0.81 \text{ mmol/L}$, $CO_2CP 3.6 \sim 6.6 \text{ mmol/L}$,BE -25.4~-22 mmol/L。当地胸片、腹部B超正常。体查:T 37℃,P 120次/min,R 25次/min,BP 120/60 mm-Hg,体重27 kg。营养中等,慢性病容,重度贫血貌,自动体位,神清合作。颈部可触及数个黄豆大小的淋巴结,呼吸深大,呼吸音粗糙,未闻及啰音。心脏无异常。腹软,无压痛及反跳痛,双肾区明显触痛及叩痛。肝肋下3 cm,脾未扪及,双下肢无水肿。血常规WBC $14.4 \sim 3.3 \times 10^9/L$,N 0.49~0.68,L 0.32~0.50,Hb 79~91 g/L,PLT $112 \sim 160 \times 10^9/L$,尿常规示:蛋白(+),比重1.015。血 $K^+ 1.5 \sim 2.5 \text{ mmol/L}$, $Na^+ 138 \sim 141.3 \text{ mmol/L}$, $Cl^- 113 \text{ mmol/L}$, $CO_2CP 3.8 \sim 18.2 \text{ mmol/L}$,阴离子间隙 $16.1 \sim 38.9 \text{ mmol/L}$, $Ca^{2+} 0.63 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$,磷

0.5 mmol/L。尿钙0.44 mmol/L,尿磷2.36 mmol/L。总胆汁酸 $24.3 \mu\text{mol/L}$,LDH 479.4 U/L,HBDH 316.5U/L。肾功能正常。PT+KPTT正常,ESR 24 mm/h,pH 7.33,尿VMA $73 \mu\text{mol/L}$,脑脊液常规生化正常。胸片无异常。腹部B超:双肾实质病变B级,双肾增大,肝大,肝门区淋巴结 $18 \text{ mm} \times 7 \text{ mm}$ 。肾穿刺组织光镜显示,肾小管间有较多核明显异形、深染、扭曲,核浆比例失调的异型细胞,肾小管数量减少,肾小管上皮细胞明显萎缩及重度水变性;特染示系膜区见少许块状嗜复红蛋白沉着;轻度系膜增生性肾小球肾炎。免疫组化示LCA(+),T(+),Vim(+),B(+),CD79(-),CD3(-)。肾脏病理结果显示:肾非霍奇金淋巴瘤,T细胞性。骨髓检查:骨髓增生活跃,原淋2.7%,幼淋17%,红系增生活跃,以中晚幼红为主,个别幼红可见巨幼样变。血片可见幼稚细胞,嗜酸细胞易见。经泼尼松、长春新碱、阿糖胞苷(Ara-C)+L-天门冬氨酸酰胺酶(PVA+L-ASP)方案化疗,联合氨甲喋呤(MTX)、地塞米松(DXM)、Ara-C鞘注,纠酸,补钾,输血及对症支持治疗23 d后,多饮多尿症状缓解,精神食欲好转,低钾、低钙、酸中毒纠正。复查肾B超无异常发现。出院后定期来院化疗。

3 诊断要点

① 学龄期男性儿童,起病隐袭;② 以乏力、呕吐、多饮多尿及贫血为临床特点;③ 不伴有肝脾、淋巴结的肿大,有肾区压痛和叩击痛;④ 有低钾、低钠、低钙、低磷、低 CO_2CP 、低BE,高血氯及高碱性磷酸酶,肾功能正常;⑤ 影像学特点:可见双肾弥漫性增大;⑥ 肾穿刺活检苏木精-伊红染色见肾小管间有较多核明显异形、深染、扭曲,核浆比例失调的异型细胞,免疫组化示:LCA(+),vim(+),T(+),考虑非霍奇金淋巴瘤。

4 诊断思维

根据以上特点考虑:患儿有明显的低钾、低钠、低钙、低 CO_2CP 、低磷、高氯、高碱性磷酸酶等情况,考虑存在肾小管性酸中毒。肾小管酸中毒分为原发性和继发性。原发性多为先天遗传基因缺陷所致,继发性可继发于多种肾脏疾病如各种肾炎、肾病综合征、原发性甲状旁腺功能亢进、高丙种球蛋白血症、髓质海绵肾、梗阻性肾脏病,肾脏肿瘤等。本研究2例患儿均有发热的病史,进展快,恶性体质,严重贫血等不能

排除肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、淋巴瘤及各种肾脏的感染性疾病。分别考虑以下疾病:①肾炎:患儿有明显呕吐、贫血、多饮多尿,尿常规尿蛋白(+),有肾区的叩击痛,双肾弥漫性增大,曾经诊断慢性肾炎,但治疗效果不佳。患儿没有血尿、少尿、高血压、肾功能损害等情况,既往没有肾脏病史而迅速发生的贫血,严重的体重下降等用单纯肾炎无法解释。②肾脏的慢性感染如结核及真菌感染:肾脏炎症多有明显的尿路刺激症状,尿常规可发现红细胞、白细胞甚至脓球,真菌感染可有真菌孢子或菌丝等发现,该两例患儿均无此表现。肾结核感染多合并有其他部位结核如肺结核、肠结核等。第1例患儿因为应用糖皮质激素治疗合并了结核性腹膜炎,两例肾穿刺活检及实验室检查均无肾脏感染的证据,因此肾脏感染的可能性不大。③先天性疾病如原发性甲状旁腺功能亢进症或髓质海绵肾等。患儿多有发育迟缓,身材矮小,骨质改变,肾脏钙化、结石或肾脏囊性变、海绵样变,肾脏B超、CT可以发现这些异常。此两例患儿不支持此诊断。④肾脏肿瘤:肾母细胞瘤、神经母细胞瘤多为占位性病变,可以发现局灶性肿块,影像学检查多能诊断。血压正常、尿VMA正常,影像学不支持此诊断。肾恶性淋巴瘤多为继发性,多为全身性恶性淋巴瘤的一部分,多有血尿、腹部包块、腰痛、肾功能衰竭等,有骨髓改变或淋巴结的肿大。而此两例患儿以多饮多尿、贫血、肾小管酸中毒为表现,1例有腹腔淋巴结的肿大,1例有骨髓的异常改变。⑤结缔组织疾病和药物性肾损害:可出现发热、皮疹、全身多系统受累,或应用损肾药物的病史。该两例患儿除了肾脏受损的表现外没有其他系统受累的表现。

与上述疾病的最终鉴别仍需肾穿刺活检。最后经B超定位下肾穿刺活检发现均为肾非霍奇金淋巴瘤,T细胞性。第2例病人为肾脏原发恶性淋巴瘤合并骨髓转移。

5 结论

肾小管酸中毒发病原因很多,有原发性和继发

性的。除了影像学和实验室检查外,应该考虑行肾活检病理检查确诊。肾原发性恶性淋巴瘤尽管发病率很低,以肾小管酸中毒为首发症状的弥漫性肾脏肿大也不能排除此病的可能性,通过肾组织学病理检查可提高肾脏原发性淋巴瘤的确诊率,尽可能降低漏诊率和误诊率。

[参 考 文 献]

- [1] Stallone G, Infante B, Manno C, Campobasso N, Panarale G, Schena FP. Primary renal lymphoma does exist: case report and review of the literature[J]. J Nephrol, 2000, 13(5): 367-372.
- [2] O'Riordan E, Reeve R, Houghton JB, O'Donoghue DJ, Waldek S. Primary bilateral T-cell renal lymphoma presenting with sudden loss of renal function[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(7): 1487-1489.
- [3] Karadeniz C, Oguza A, Ataoglu O, Citak C, Buyan N, Pinarli G, et al. Primary renal lymphoma and xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood[J]. J Nephrol, 2002, 15(5): 597-600.
- [4] Salem Y, Pagliaro LC, Manyak MJ. Primary small noncleaved cell lymphoma of kidney[J]. J Urology, 1993, 42(3): 331-335.
- [5] Betta PG, Bottero G, Cosimi MF, Musante F. Primary renal lymphoma[J]. Eur Urol, 1986, 12(5): 352-354.
- [6] Barreto F, Dall'Oglio MF, Srougi M. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor[J]. Int Braz J Urol, 2006, 32(2): 190-192.
- [7] Chio JH, Choi GB, Shim KN, Sung SH, Han WS, Baek SY. Bilateral primary renal non-Hodgkin's lymphoma presenting with acute renal failure: successful treatment with systemic chemotherapy[J]. Acta Haematol, 1997, 97(4): 231-235.
- [8] Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB, Graves E, et al. Acute renal failure due to a primary renal B-cell lymphoma[J]. J Kidney Dis, 2007, 50(5): 885-889.
- [9] Levendoglu-Tugal O, Kroop S, Rozemblit GN, Weiss R. Primary renal lymphoma and hypercalcemia in a child[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(5): 1141-1146.
- [10] 方福生,朱宏丽,宋志刚,卢学春.原发性肾淋巴瘤3例[J].中国实验血液学杂志,2007,15(5):1107-1111.

(本文编辑:吉耕中)