

非何杰金氏淋巴瘤併雙側腎上腺侵犯引起之腎上腺功能低下——病例報告

郭聰永 王朝弘 楊超然* 林炯森** 詹錕錡 曾崱元***

馬偕紀念醫院 內分泌新陳代謝科 *一般外科 **血液腫瘤科 ***病理科

摘 要

一位 54 歲男性，因全身無力、疲倦、體重減輕、食慾不佳與腹痛約 10 天而至急診室求治。身體檢查發現病人意識清楚，全身皮膚黝黑，腹部柔軟但有瀰漫性壓痛。生命徵象顯示病人有發燒至 39.5°C，低血壓（血壓 80/44 mmHg）與心搏過速（120 次/分）情形。腹部超音波與電腦斷層掃描顯示雙側腎上腺有很大腫塊。因懷疑有急性腎上腺功能低下，住院後立即給予靜脈輸注 hydrocortisone。隔日早晨檢驗顯示血中 cortisol 值偏低（6.5 $\mu\text{g/dL}$ ）與 ACTH 值升高（352 pg/mL）。因持續腹痛，故剖腹診察，發現有雙側腎上腺腫瘤併多處腸繫膜淋巴結腫大與小腸沾黏。病理報告證實雙側腎上腺腫瘤與腸繫膜淋巴結皆為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤侵犯。病人在接受化學治療前因敗血症與急性腎衰竭而死亡。原發性腎上腺功能低下常因自體免疫、感染、腫瘤與藥物引起。非何杰金氏淋巴瘤侵犯到腎上腺約佔 4-25%，但以腎上腺功能低下表現則很少見。治療選擇為化學治療加上適量補充類固醇，不過病人的預後通常不佳。當病人出現雙側腎上腺超過 6 公分的腫塊併功能低下時，惡性腫瘤，包括淋巴瘤，必須列入鑑別診斷之中。

關鍵詞：原發性腎上腺功能低下（Primary adrenal insufficiency）

愛迪森氏症（Addison's disease）

非何杰金氏淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma）

腎上腺腫瘤（Adrenal tumor）

前言

腎上腺是人體常發生癌症轉移的器官之一，其原發癌症大多來自肺癌、乳癌、黑色素癌與淋巴瘤 1。在非何杰金氏淋巴瘤患者中，腎上腺被侵犯是常見的，約有 4-25% 被發現有腎上腺轉移，而且以單側侵犯較多 2,3。然而這些已有腎上腺病灶的患者以腎上腺功能低下為主要臨床表現者則很少見。本文報告一男性病例，就醫時以休克、發燒與衰弱等為主要表現，懷疑是急性腎上腺功能低下，最後診斷為非何杰金氏淋巴瘤合併雙側腎上腺侵犯引起之 Addison's disease。

病例報告

一位 54 歲男性病人，過去健康狀況一向良好，但是覺得容易疲倦、體重減輕與皮膚較黑已有約一個月時間，但是他一直以為是工作太累造成而未就醫。此次因為全身無力、疲倦、體重減輕、食慾不佳等情況加劇與腹部疼痛約有 10 天而至醫院急診求治。理學檢查發現病人

意識清楚，全身皮膚黝黑（頭、頸部比較明顯），腹部柔軟平坦，有瀰漫性壓痛但無反彈性疼痛，也沒有觸摸到腫塊。心音與呼吸音正常，四肢活動正常，無水腫現象。生命徵象顯示病人有發燒（體溫達 39.5°C），心搏過速（心跳 120 次/分）與低血壓（血壓 80/44 mmHg）情形。血液檢查發現：Hb 11.0 g/dL，Ht 33.5%，WBC 15200/mm³ (band 2%，neutrophil 66%，eosinophil 4%，basophil 0%，monocyte 13%，lymphocyte 15%)，glucose 159 mg/dL，K 4.3 mEq/L，Na 136 mEq/L，Cl 106 mEq/L，BUN 12 mg/dL，Cr 1.0 mg/dL，GOT 44 U/L，Amylase 49 U/L。動脈氣體分析顯示：pH 7.373，PaCO₂ 35.3 mmHg，PaO₂ 80.6 mmHg，HCO₃ 20.5 mmol/L。尿液檢驗與糞便潛血反應皆為正常。血液培養在一週後證實無病菌生長。在急診安排腹部超音波檢查，發現有雙側腎上腺腫大情形，而且在肝臟懷疑有轉移性腫塊。進一步做腹部電腦斷層掃描，則證實在雙側腎上腺均有大於 5 cm 的腫塊，在肝臟並沒有發現其他異常的腫塊（圖一）。雖然在急診已給予大量輸液，但因病人一直處於低血壓狀態，故住進加護病房治療。

由於強烈懷疑有急性腎上腺功能低下併發休克現象，住院當日馬上給予 hydrocortisone 100 mg 靜脈注射，每 6 小時一次，並給予大量靜脈輸液（0.9% NaCl 加 5% Dextrose）。隔日早晨測得血中 cortisol 值 6.5 μg/dL（正常值 5-20 μg/dL），ACTH 值 352 pg/mL（正常值 9-52 pg/mL），Aldosterone 值 1.27 pg/mL（正常值 29-158 pg/mL），TSH 值 0.8 μIU/mL（正常值 0.5-5.15 μIU/mL）。其他如胸部 X 光攝影，tuberculin skin test 等檢查皆正常。

雖然住院第二天起病人之生命徵象改善，已無發燒現象，且心跳與血壓皆恢復正常，但仍持續有輕微腹痛情形。血液檢查發現：Hb 9.5 g/dL，Ht 28.4%，WBC 9740/mm³ (band 1%，neutrophil 72%，eosinophil 0%，basophil 0%，monocyte 12%，lymphocyte 15%)，glucose 105 mg/dL，K 3.8 mEq/L，Na 142 mEq/L，Cl 109 mEq/L，BUN 13 mg/dL，Cr 1.0 mg/dL，GOT 26 U/L。因病人情況改善，故開始減少 hydrocortisone 劑量（100 mg 靜脈注射，每 8 小時一次），並準備轉出加護病房。

在住院第八天，病人出現噁心、腹脹與更劇烈的腹痛。理學檢查發現病人腹部摸起來較僵硬，有瀰漫性壓痛但尚無反彈性疼痛。腹部 X 光顯示腸道氣體增加，而腸蠕動音則有減少。在給予促進腸蠕動藥物與鼻胃管減壓後腹痛仍無改善，故決定剖腹檢查。手術中發現有雙側腎上腺腫瘤，多處腸繫膜淋巴結腫大並有小腸沾黏現象。由於腹部已有多處轉移病灶，所以只切除腸道沾黏部位並做腸道吻合術，與施行腎上腺腫瘤、腹部淋巴結切片檢查。病理報告證實雙側腎上腺腫瘤與腫大的腸繫膜淋巴結皆為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（Diffuse large B cell lymphoma）（圖二）。經會診血液腫瘤科醫師後，建議施予化學治療（CHOP regimen）。不幸的是在手術後病人身體日漸衰弱，無法進食，手術傷口癒合情況不佳而且一直有分泌物引流出來。同時出現發燒、尿量減少與全身逐漸浮腫等疑似敗血症與急性腎衰竭症狀。血液檢查發現：Hb 8.1 g/dL，Ht 26.1%，WBC 15940/mm³ (band 17%，neutrophil 61%，eosinophil 0%，basophil 0%，monocyte 5%，lymphocyte 17%)，K 5.4 mEq/L，Na 144 mEq/L，Cl 108 mEq/L，BUN 74 mg/dL，Cr 2.6 mg/dL。手術傷口分泌物與血液培養皆培養出大腸桿菌（E. coli）。雖然持續給予抗生素、類固醇與靜脈輸液治療，病人仍在接受化學治療前死亡。

討論

原發性腎上腺功能低下 (primary adrenal insufficiency，又稱為 Addison's disease) 是一少見的

疾病, 任何年齡均可能發生。造成 Addison's disease 的原因過去以結核菌感染最多, 目前則以自體免疫疾病 (Autoimmune adrenalitis) 最常見。其他病因包括感染、腫瘤轉移與藥物破壞等 4 (表一)。雖然淋巴瘤侵犯到腎上腺是常見的, 但要造成腎上腺功能低下則必須雙側 90% 以上的腎上腺組織被破壞才會發生 5, 故不常見。回顧曾在文獻上被報告過的病例, 男性約為女性的 3 倍, 年齡全部大於 40 歲, 其中約四分之三病例大於 60 歲。各種細胞型態的淋巴瘤都可能是病因, 但其中以 B 細胞型態較多見, 本文病例亦證實是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。此外有一半以上之病例是藉由 needle biopsy 做確定病理診斷, 也有一半以上之病例曾接受化學治療 6。

非何杰金氏淋巴瘤侵犯到腎上腺雖然常被發現, 可是原發性腎上腺淋巴瘤 (primary adrenal lymphoma) 卻是相當罕見的。根據 Salvatore 等人的統計, 原發性腎上腺淋巴瘤在文獻上被報告的病例只有 71 位 7。而在 CW Hsu 等人曾統計的 29 位非何杰金氏淋巴瘤併發腎上腺功能低下的病例中, 只有 13 位被證實是原發性腎上腺淋巴瘤 6。在臨床上要確定是原發性腎上腺淋巴瘤, 必須在發現淋巴瘤時, 以血液檢驗、胸部 X 光、腹部超音波、電腦斷層掃描 (CT scan)、Gallium scan 與骨髓穿刺 (bone marrow aspiration) 等檢查來排除腎上腺以外的病灶。本文之病例就醫時以腎上腺危象 (Adrenal crisis) 為主要表現, 在確定雙側腎上腺腫瘤是 B 細胞淋巴瘤同時, 發現腹腔內已有多處病灶, 故無法確定其原發部位是否在腎上腺。這可能有兩種情況: 一種為本是原發性腎上腺淋巴瘤, 但是病程進展快速, 很快就轉移至腹腔其他部位。另一種可能是無症狀的淋巴瘤早已存在, 但是在侵犯到腎上腺後才以腎上腺功能低下表現出來。

Addison's disease 的臨床表徵多為非特異性的, 最主要的表現是疲倦無力、體重減輕與皮膚色素沈著等。實驗室檢查則可發現低血鈉, 高血鉀與低血糖。內分泌方面, 血中基礎 cortisol 與 aldosterone 值偏低而 ACTH 值明顯上升 4 (表二)。如果在臨床上懷疑有腎上腺功能低下情況, 則應以 ACTH stimulation test 做診斷, 方法是以 cortrosyn 0.25 mg 靜脈或肌肉注射, 在 60 分鐘後檢測血中 cortisol 值。正常人此時血中 cortisol 值應大於 $20 \mu\text{g/dL}$, 如果測得 cortisol 值小於 $20 \mu\text{g/dL}$, 則可確定為腎上腺功能低下 8。應注意的是血中基礎 cortisol 與 ACTH 值要在補充類固醇之前就先檢測, 否則會干擾結果判讀。如本病例在給予 200 mg hydrocortisone 之後才抽血, 測得 cortisol 值會比實際值高, 而 ACTH 值可能被壓抑而低估。如果病人已出現休克、發燒、腹痛、噁心、嘔吐、厭食與衰弱等情況而懷疑腎上腺危象, 可先抽血測基礎 cortisol 與 ACTH 值後, 再給予 dexamethasone 靜脈注射與大量靜脈輸液 (0.9% NaCl 加 5% Dextrose), 然後趕快做 ACTH stimulation test, 因為 dexamethasone 不會干擾 cortisol 之結果判讀。做完試驗後就可以補充 hydrocortisone。本病例表現出低血壓、發燒、腹痛、厭食與衰弱等腎上腺危象, 外觀亦有皮膚色素沈著現象。因已有休克現象而直接補充 hydrocortisone, 隔日再檢驗仍可見低 cortisol 值與高 ACTH 值, 足見病人於先前確實處在腎上腺功能低下的狀態, 而且病人對補充 hydrocortisone 有明顯良好反應, 故診斷為 Addison's disease。

腹部電腦斷層掃描是分辨 Addison's disease 病因的重要工具。萎縮變小的腎上腺可能是自體免疫疾病或晚期的結核病造成。腫大的腎上腺則需考慮早期結核病, 惡性腫瘤或出血等。約有一半以上的腎上腺結核在電腦斷層掃描上可見到鈣化病灶, 而大於 6 cm 以上之腎上腺腫瘤, 惡性的機會較大 4, 9, 10。會造成腎上腺功能低下之淋巴瘤在電腦斷層掃描上的表現就是雙側腎上腺明顯大腫塊。多數被報告之病例就是利用電腦斷層掃描導引, 施行細針細胞抽吸

做確定病理診斷 6。

當病因確定診斷後，在治療上需注意一方面趕快補充腎上腺荷爾蒙以避免腎上腺危象發生，一方面趕快進行化學治療。目前常使用的化療方法為 CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin and prednisone)。依據一項 2-5 年的追蹤報告，CHOP 療法對非何杰金氏淋巴瘤有 50-70% 的緩解率 11。然而依據 CW Hsu 等人的分析顯示，被診斷出淋巴瘤併腎上腺功能低下的病患預後極差。在 29 位報告病例中有 26 位在九個月內死亡，只有 3 人疾病得到緩解。影響預後的因素則包括年紀、腫瘤大小與分期，侵犯部位多寡，血中 LDH 濃度等 1,6。本文病例自發病至死亡不到一個月時間。

當碰到病人在腹部電腦斷層掃描或超音波發現有腎上腺腫瘤，如果大於 6 公分時，要高度懷疑可能是惡性癌症侵犯，而非何杰金氏淋巴瘤必須列入鑑別診斷之中。如果雙側腎上腺都可見到病灶，更要注意臨床表現有否類似腎上腺功能低下情形，畢竟其症狀並沒有特異性而易被忽視。一旦確認有腎上腺功能不足，施予類固醇補充後病情常會有顯著改善，病人才有機會接受進一步的治療。

參考文獻

1. Levy NT, Young WF, Habermann TM, Strickler JG, Garney JA, Stanson AW. Adrenal insufficiency as a manifestation of disseminated non-Hodgkin's lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1997;72:818-22.
2. Paling MR, Williamson BRJ. Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *AJR* 1983;141:303-5.
3. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine* 1961;40:31-84.
4. Kannan CR. Addison's disease. In: Kannan CR. *The adrenal gland*. 1st ed. New York: Plenum publishing Co; 1988;31-96.
5. Kung AW, Pun KK, Lam K, Wang C, Leung CY. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer* 1990; 65:177-9.
6. Hsu CW, Ho CL, Sheu WHH, Harn HJ, Chao TY. Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal gland: report of a case and literature review. *Ann Hematol* 1999; 78:151-4.
7. Salvatore JR, Ross RS. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1999;34:111-7.
8. Dons RF. Adrenal tests. In: Dons RF. *Endocrine and Metabolic Testing Manual*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press LLC; 1998;1-4.
9. Efremidis SC, Harsoulis F, Douma S, Zafiriadou E, Zamboulis C, Kouri A. Adrenal insufficiency with enlarged adrenals. *Abdom Imaging* 1996;21:168-71.
10. Serrano S, Tejedor L, Garcia B, Hallal H, Polo JA, Alguacil G. Addisonian crisis as the presenting feature of bilateral primary adrenal lymphoma. *Cancer* 1993;71:4030-3.
11. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.

Adrenal Insufficiency Caused by Non-Hodgkin's Lymphoma with Bilateral Adrenal Involvement — A Case Report

**Tsung-Yung Kuo, Chao-Hung Wang, Chao-Jan Yang*,
Johnson Lin**, Kun-Wu Tsan, and Jeffrey Tzen*****

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,

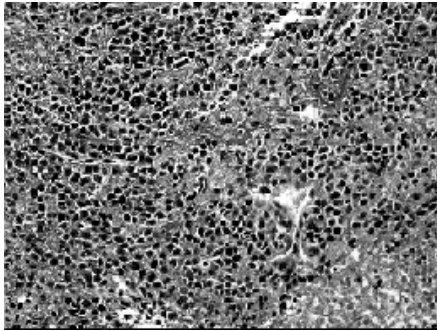
***Department of Surgery, **Division of Hematology,**

*****Department of Pathology, Mackay Memorial Hospital**

A 54 year-old man was brought to the emergency room because of general weakness, fatigue, body weight loss, anorexia and abdominal pain for about 10 days. Except for cutaneous hyperpigmentation and diffuse abdominal tenderness, there were no other abnormalities found on physical examination. Fever (BT 39.5 °C), hypotension (BP 80/44 mmHg) and tachycardia (120/min) were noted at ER. Bilateral large adrenal masses were found on abdominal ultrasound and computed tomographic scan. Because acute adrenal insufficiency was highly suspected, replacement therapy was started with intravenous hydrocortisone soon after admission. Clinical suspicion of primary adrenal insufficiency was confirmed by a high morning serum ACTH level (352 pg/mL) and low morning serum cortisol level (6.5µg/dL). Exploratory laparotomy was performed due to persistent abdominal pain. Bilateral adrenal tumors, multiple enlarged mesenteric lymph node and small bowel adhesion were noted. Pathology of bilateral adrenal glands and mesenteric lymph node revealed diffuse large B cell lymphoma. This patient expired from sepsis and acute renal failure before chemotherapy could be started. The causes of primary adrenal insufficiency include autoimmune adrenalitis, infection, metastases and drugs. The incidence of adrenal involvement by non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is 4 - 25 % according to various studies. NHL presenting with primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal involvement is very rare. Chemotherapy with steroid replacement is the treatment of choice. The prognosis is very poor, usually due to delayed diagnosis. Malignancy, including NHL, should be considered as a potential etiology in a patient presenting with bilateral adrenal masses more than 6 cm in diameter and symptoms and signs of adrenal insufficiency. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 94-98)



圖一：腹部電腦斷層掃描，可看見雙側腎上腺腫大(箭頭)



圖二：腎上腺腫瘤之切片檢體, 充滿淋巴瘤細胞(H&E 染色, 放大 400 倍)

表一：原發性腎上腺功能低下常見病因⁴

-
1. 自體免疫疾病：autoimmune adrenalitis (最常見)
 2. 感染症：結核菌，黴菌，細菌，病毒
 3. 腫瘤轉移：肺癌，乳癌，黑色素癌，非何杰金氏淋巴瘤
 4. 藥物：ketoconazole, etomidate, rifampin, coumadin, heparin
 5. 腎上腺出血：抗凝血治療，嚴重細菌感染，外傷
-

表二：原發性腎上腺功能低下常見臨床表徵與實驗室檢驗⁴

臨床表徵：	實驗室檢驗：
疲倦、衰弱	低血鈉
體重減輕	低血氣
食慾不振、噁心、嘔吐	高血鉀
皮膚或黏膜色素沈著	低血糖
低血壓	低 cortisol 值
下腹疼痛	低 aldosterone 值
肌肉無力	高 ACTH 值
憂鬱、情緒低落	
月經異常	
頭暈	
