

慢性淋巴细胞白血病导致输尿管梗阻

翟冰, 朱宏丽, 林洁, 范辉

中国人民解放军总医院老年血液科, 北京 100853

摘要 慢性淋巴细胞白血病累及输尿管作为首发临床表现极为罕见, 既往文献中仅有 2 例报道, 故而经常被忽视, 对诊断及治疗造成困难。本文报道 1 例 83 岁高龄男性, 确诊慢性淋巴细胞白血病伴幼淋巴细胞增多 (CLL/PL), 临床表现为反复尿路感染, 超声及泌尿系核磁共振水成像 (MRU) 提示右侧低位输尿管梗阻及输尿管和肾盂扩张。观察 9 个月后排尿困难、尿频等症状加重, 采用氟达拉滨联合利妥昔单抗方案进行化疗。化疗后 CLL 达完全缓解, 复查 MRU 及超声提示输尿管梗阻减轻。治疗前后前列腺大小无明显改变。随访 17 个月病情无复发。因此, 对于不明原因的输尿管梗阻, 应考虑淋巴系统恶性肿瘤的可能; 在患有淋巴系统疾病的患者中, 出现输尿管梗阻也应警惕原发病累及情况。

关键词 慢性淋巴细胞白血病; 淋巴瘤; 输尿管

中图分类号 R557⁺.4

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)24-0079-03

Ureteral Obstruction Caused by Chronic Lymphocytic Leukemia

ZHAI Bing, ZHU Hongli, LIN Jie, FAN Hui

Department of Geriatric Hematology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract Chronic lymphocytic leukemia in the ureter is rare in primary clinical observations. There were only 2 cases in the reported literature, thereby, it is often ignored, which would make its diagnosis and treatment difficult. An 83-years-old male patient with known chronic lymphatic leukemia accompanied with prolymphocytic increase (CLL/PL) is reported in this paper. Repeated urinary tract infection was the clinical presentation. Ultrasound and urinary system magnetic nuclear Resonance Water Imaging (MRU) indicate the obstruction of low right ureter and dilation of ureter and renal pelvis. After 10 months of dynamic observations, the symptoms such as dysuria, frequent urination, among others, were aggravated. Then, the patient accepted the chemotherapy of RF (Fludarabine and Rituximab). After the therapy, CLL evaluation of the curative effect shows to be complete remission. Review MRU and ultrasonic sound show that the obstruction was alleviated, and the prostate sizes before and after treatment had no significant change. The patient condition saw no recurrence in 17-month follow-up visit after the therapy. This case reminds us that the possibility of malignant lymphoma of the lymphocytic system should be considered in cases of ureter obstruction when the cause is uncertain. And the condition of original disease involvement should be paid attention if ureteral obstruction appears in patients suffering from diseases of the lymphatic system.

Keywords chronic lymphocytic leukemia; lymphoma; ureter

慢性淋巴细胞白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) 是老年人最常见的白血病类型, 占 65 岁以上白血病患者 的 40%, 其特点为小的成熟淋巴细胞在血液、骨髓、淋巴组织 中聚积, 具有高度异质性, 可累及全身各个器官。然而其造 成泌尿系统梗阻则非常罕见, 在以往的文献中仅见散在的病 例报道, 故而经常被忽视, 对诊断及治疗造成一定困难。本文

提供 1 例 83 岁高龄男性, 确诊慢性淋巴细胞白血病伴幼淋巴 细胞增多 (CLL/PL), 合并慢性乙型病毒性肝炎, 临床仅表现 为低位输尿管梗阻, 治疗后本病达完全缓解。在病程中监测 了超声和泌尿系核磁共振水成像 (Urinary System Magnetic Nuclear Resonance Water Imaging, MRU)。同时对既往病例报 道进行回顾和总结。

收稿日期: 2010-06-23; 修回日期: 2010-10-26

作者简介: 翟冰, 医师, 研究方向为老年血液病, 电子信箱: zhaib80@163.com; 朱宏丽 (通信作者), 主任医师, 研究方向为老年血液病, 电子信箱: bjzhl202_cn@sina.com

1 材料和方法

1.1 病例资料

男性,83岁,自2006年5月起,感觉周身乏力、多汗。查体:浅表淋巴结未触及肿大,肝脾肋下未触及。血常规:白细胞(WBC)33×10⁹/L,淋巴细胞(L)81%,中性粒细胞(N)11%,血红蛋白(Hb)124g/L,血小板(Plt)167×10⁹/L。外周血涂片:淋巴细胞占86%,其中幼稚淋巴细胞占31%。乳酸脱氢酶正常。骨髓穿刺细胞学检查:骨髓增生明显活跃,M:E=3.22:1,淋巴细胞67.6%,幼稚淋巴细胞0.6%,幼稚淋巴细胞16%。免疫分型:CD19 76.02%,CD5 17.81%,HLA-DR 78.14%,CD23 54.07%,CD20 45.22%。超声未见浅表及深部淋巴结肿大,脾脏略肿大,未发现肾脏异常。确诊为CLL/PL,RAI分期II期,Bient分期A期,ECOG评分1分。同时确诊慢性乙型病毒性肝炎活动期,表面抗原、e抗原、核心抗体阳性,HBV-DNA(+),予以更昔洛韦、干扰素等抗病毒治疗,表面抗原、e抗原转阴,肝功能好转,多次复查HBV-DNA定量均小于500copies/mL。血象提示白细胞亦明显下降,稳定在15×10⁹/L左右。既往有冠心病、高血压病、心律失常病史30余年,多次发作心绞痛、快速房颤等心血管病事件;慢性肾功能不全10余年,BUN、Cr、血β₂-微球蛋白略有升高,无特异性。

2006年6月,患者出现尿频、尿急、尿痛及排尿困难,伴下腹胀痛,夜尿5~6次。查体肾区无叩痛,输尿管行程区无压痛。尿常规提示镜下白细胞满视野。予以抗感染治疗,病情有所缓解,但排尿困难、尿频改善不明显。超声未发现泌尿道占位或梗阻,仅有膀胱残余尿增多。此后尿路感染反复发作,症状逐渐加重。2007年11月,腹部超声发现右侧肾盂及输尿管明显扩张,膀胱残余尿175mL,MRU示低位输尿管梗阻,盆腔未见占位及肿大淋巴结,周围器官无压迫。由于合并慢性肾功能不全,禁忌行静脉肾盂造影。因患者合并CLL/PL,白细胞有上升趋势,加之基础性疾病较多,暂缓膀胱镜检查,间断予以抗感染治疗。

1.2 方法

2008年5月血常规:WBC 12.93×10⁹/L,L 37%,幼稚淋30%,N 22%,MRU与前无明显变化。8月再次出现尿路感染,排尿困难、尿频、排尿不尽、下腹胀痛等症状加重,夜尿10次左右。原有乏力、多汗、厌食症状也更加明显。血常规:WBC 21.8×10⁹/L,L 63%,幼稚淋19%,N 10%,Plt及生化乳酸脱氢酶在正常范围,Hb自大于130g/L持续下降至110g/L。进一步有创检查风险较大,需要首先控制CLL病情。在配合积极保护肝脏、心、肾等脏器的药物条件下,9月采用RF方案化疗。首先予磷酸氟达拉滨片40mg 1次/日,强的松片15mg 1次/日,共10日。10月外周血象各系逐步恢复至正常范围,白细胞比例正常,幼稚淋巴细胞消失。遂予利妥昔单抗治疗,具体为:600mg/(次·周),共4周。

治疗期间胃肠道反应较著,进食差,间断呕吐,未发作心血管病事件,肝、肾功能平稳。用药后血象三系均明显下降(图1、2),化疗周期第15d骨髓抑制达极期,WBC 1.5×10⁹/L,

Plt 38×10⁹/L,Hb 103g/L。予以严格预防感染、出血措施,无严重不良反应发生。予以促红细胞生成素、促血小板生成素、粒细胞集落刺激因子等细胞因子治疗,并予以氨磷汀^[1]细胞保护治疗。输注利妥昔单抗时,需要严格掌握速度,自25mg/h逐渐增至100mg/h,输注前予以地塞米松10mg预防过敏反应,并心电图监护。

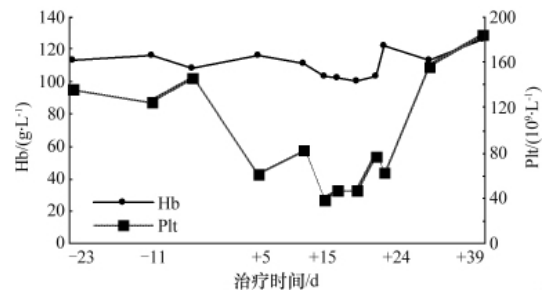


图1 治疗前后血红蛋白和血小板水平
Fig. 1 Hemoglobin and platelet levels before and after treatment

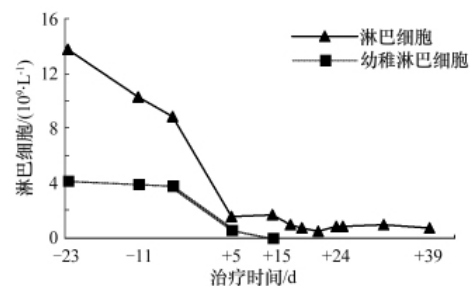


图2 治疗前后淋巴细胞和幼稚淋巴细胞计数
Fig. 2 Lymphocyte and immature lymphocyte counts before and after treatment

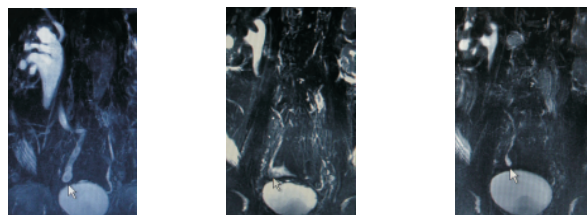
2 结果

2.1 CLL/PL 疗效评价

CLL/PL按美国国立癌症研究所(NCI)标准评价疗效为完全缓解。自2008年10月,血象各系均在正常范围,随访17个月,WBC波动于(3.6~6.4)×10⁹/L,N 50%~70%,L 14%~30%,Plt (103~270)×10⁹/L,Hb (125~132)g/L,未查出幼稚淋巴细胞。无乏力、多汗等症状。多次HBV-DNA定量均小于500copies/mL。

2.2 输尿管梗阻疗效评价

随着治疗的进行,下腹胀痛、排尿不尽、尿频等症状逐渐好转并消失,夜尿减少至2~3次,未再出现尿路感染,乏力、多汗症状消失。MRU及超声提示右侧低位输尿管梗阻较前减轻,肾盂和输尿管积水较前好转(图3,图4),膀胱无残余尿,无进一步膀胱镜检查指征,治疗前后前列腺大小无明显改变(图5)。随访17月,未再出现尿路感染,无排尿困难、尿频症状。每2~3月复查MRU,输尿管梗阻部位病情稳定。



(a) 2007-11, 右
低位输尿管梗阻
(a) 2007-11,
right low ureter
obstruction
(b) 2008-12, 右侧输
尿管和肾盂
积水逐渐好转
(b) 2008-12, right
ureter and
hydronephrosis was
gradually improved
(c) 2009-02, 右侧输尿
管和肾盂积
水逐渐好转
(c) 2009-02, right ureter
and hydronephrosis
was gradually improved

图 3 治疗前后 MRU 对比

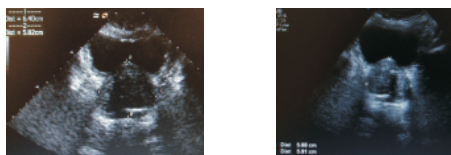
Fig. 3 MRU comparison before and after treatment



(a) 2008-05, 右
侧输尿管扩张
(a) 2008-05,
expansion of
right ureter
(b) 2008-05, 肾盂扩张
(b) 2008-05,
expansion of
and renal pelvis
(c) 2008-12, 右侧输尿
管和肾盂扩张几乎消失
(c) 2008-12, expansion
of right ureter and
renal pelvis almost
disappeared

图 4 治疗前后超声对比

Fig. 4 Ultrasound comparison before and after treatment



(a) 2008-08 (b) 2009-03

图 5 治疗前后前列腺超声对比无明显变化

Fig. 5 Prostate ultrasonic sound comparison before and after treatment had no prominent changes

3 讨论

CLL 累及输尿管极为罕见, 现有文献仅见 2 例病例报道。1984 年, Greenstein 等^[2]报道了第 1 例 CLL 累及输尿管的病人, 55 岁男性, 临床表现为乳糜尿, 尿沉渣瑞氏染色提示 100% 为淋巴细胞, 逆行输尿管肾盂造影示左侧输尿管梗阻, 梗阻部位位于输尿管膀胱入口处上 1cm。膀胱镜下活检提示远端输尿管管周弥漫性成熟淋巴细胞浸润。1995 年, J. A. Lebowitz 等^[3]报道 1 例 CLL 双侧输尿管累及, 男性 62 岁, 病变位于上段输尿管。上述 2 例均化疗有效, 但在国内尚未有相关报道。另外, 输尿管原发淋巴瘤而非肾脏等泌尿系统其他器官浸润者亦极为罕见, 现有的文献报道均为散在病例, 临

床表现中以肾积水最为常见。输尿管的转移性肿瘤也是非常罕见的。Cohen 等^[4]报道 3200 例死亡患者尸检中仅有 32 例为输尿管转移瘤, 其中 5 例为淋巴瘤。

因缺乏固有的淋巴组织, 泌尿生殖系统如何发生淋巴组织恶变的机制尚不明确, 可能为周围淋巴组织的浸润^[5], 也不排出非典型感染导致发病, 感染时可能并无临床症状, 类似于胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤与幽门螺杆菌感染的关系, 但现有文献中仅有 1 例输尿管 MALT 淋巴瘤^[6]。

4 结论

CLL 为一组高度异质性疾病, 对其分型及累及器官的进一步探索及描述非常重要, 并有助于泌尿系统肿瘤的鉴别诊断, 在早期发现输尿管占位时, 能够考虑到本病的可能性。特别对于高龄、病情重或基础性疾病较重难以取得病理学证据者, 可以试行治疗, 减轻症状, 并尽早明确诊断。手术对于 CLL 并非常规治疗方法, 规律的联合化疗更加有效。另外, 占位病变组织活体组织检查如难以明确诊断, 应考虑到同时进行流式细胞及基因分子学检查。

本例患者由于高龄、慢性肾功能不全、多种基础性疾病等因素, 无法取得 CLL 输尿管累及的直接病理学证据。但输尿管梗阻继发于 CLL 进展过程中, 并随 CLL 进展逐渐加重, 经针对 CLL 的治疗后, 症状明显缓解, 影像学检查提示 1a 多年来病情无进行性发展, 避免了进一步的有创检查, 极大减少了患者的痛苦。本患者高龄, 合并多年心血管系统疾病和慢性乙型病毒性肝炎, 治疗风险极大, 在乙肝病情稳定的情况下, 使用了氟达拉滨联合 CD20 单抗治疗, 配合积极保护各脏器的支持治疗, 疗效达完全缓解, 未发生严重并发症。本病例提示: 在患有淋巴系统疾病的患者中, 出现输尿管梗阻应警惕原发病累及的情况。

参考文献 (References)

[1] 刘洋, 朱宏丽, 卢学春, 等. 氟达拉滨联合抗 CD 单克隆抗体和氨磷汀治疗高龄慢性淋巴细胞白血病 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(5): 989-992.
Liu Yang, Zhu Hongli, Lu Xuchun, et al. *Journal of Experimental Hematology*, 2007, 15(5): 989-992.

[2] Greenstein F, Novetsky A D, Kahn A I, et al. Ureteral obstruction from isolated focus of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Urology*, 1984, 24(1): 70-72.

[3] Lebowitz J A, Rofsky N M, Weinreb J C, et al. Ureteral lymphoma: MRI demonstration[J]. *Abdom Imaging*, 1995, 20(2): 173-175.

[4] Cohen W M, Freed S C, Hasson J, et al. Metastatic cancer to the ureter: A review of the literature and case presentations[J]. *J Urol*, 1974, 112(2): 188-189.

[5] Taheri M R, Dighe M K, Kolokythas O, et al. Multifaceted genitourinary lymphoma[J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2008, 37(2): 80-93.

[6] Hara M, Satake M, Ogino H, et al. Primary ureteral mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma—pathological and radiological findings [J]. *Radiat Med*, 2002, 20(1): 41-44.

(责任编辑 王芷)