

## de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.elsevier.pt/rpedm](http://www.elsevier.pt/rpedm)

## Caso clínico

## Linfoma primário bilateral da suprarrenal



Rute Ferreira\*, Catarina Moniz, Filipa Serra, Ricardo Fonseca, Hélder Simões, Manuela Oliveira, Joana Costa e António Machado Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

## Historial do artigo:

Recebido a 11 de janeiro de 2014

Aceite a 22 de julho de 2014

On-line a 18 de novembro de 2014

## Palavras-chave:

Linfoma primário suprarrenal

Massas suprarrenais

Insuficiência suprarrenal

## RESUMO

Os linfomas não *Hodgkin* extranodais atingem o sistema endócrino em apenas 3% dos casos. A tireoide é o órgão mais frequentemente atingido, sendo a glândula suprarrenal raramente afetada.

Descreve-se o caso de uma doente de 88 anos, referindo, com um mês de evolução, quadro de náuseas, vômitos, letargia, perda de peso e febre. Como antecedentes pessoais, a salientar, HTA, asma e glaucoma. À observação: hipotensão, ausência de adenopatias ou massas abdominais palpáveis. Laboratorialmente: hemoglobina 8,8 g/dL (12-15), glicemia 106 mg/dL (70-110), sódio 125 nmol/L (136-145), potássio 3,5 nmol/L (3,5-5,1) e proteína C reativa 15 mg/dL (<0,5). Da restante avaliação: ACTH 49,8 pg/mL (<46), cortisol sérico 10,9 µg/dL (5-25), aldosterona plasmática <1,1 ng/dL (1-16), SDHEA <15 µg/dL (35-430), testosterona total <20 ng/dL (<43), cromogranina A 5,5 nmol/L (<4,0), cortisol urinário 8,7 µg/24 h (20-90) e metanefrinas urinárias 13 µg/24 h (<350). A TC abdominal mostrou aumento bilateral das suprarrenais, a esquerda com 11 cm e a direita com 8 cm de maior diâmetro. A insuficiência primária da suprarrenal foi confirmada pela prova de estimulação com tetracosactídeo (ACTH sintético 250 mcg). A doente iniciou terapêutica com hidrocortisona 20 mg/dia. As TC torácica e pélvica não mostraram linfadenopatias. Procedeu-se a biópsia da suprarrenal direita guiada por TC e a histologia revelou um linfoma não *Hodgkin* B difuso de grandes células. A doente desencadeou quadro de insuficiência respiratória e derrame pleural à esquerda, tendo sido efetuada drenagem cujo líquido não revelou atípicas. Faleceu por pneumonia nosocomial, antes do início da quimioterapia.

Em 70% dos casos de linfoma primário das suprarrenais ocorre atingimento bilateral. A primeira manifestação pode ser insuficiência suprarrenal. Dado o mau prognóstico desta patologia, é fundamental a suspeição clínica para um diagnóstico atempado.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

## Primary lymphoma of bilateral adrenal

## ABSTRACT

The endocrine system's involvement in extra nodal non-Hodgkin lymphomas occurs only in 3% of the cases. Thyroid gland is the organ most commonly affected, while adrenal gland is rarely affected.

We report a case of an 88 years old woman presenting with a history of nausea, vomiting, lethargy, weight loss and fever a month long. There was a past history of arterial hypertension, asthma and glaucoma. Physical exam at admission showed hypotension, normoglycemia and no evidence of palpable lymphadenopathy or abdomen mass. Laboratory workout revealed hemoglobin 8,8 g/dL (12 - 15), sodium 125 nmol/L (136 - 145) and c reactive protein 15 mg/dL (normal range <0,5). Abdominal CT scan disclosed bilateral adrenal enlargement, the left gland with 11 cm and the right with 8 cm of greatest diameter. At biochemistry analysis ACTH 49,8 pg/mL (<46), serum cortisol 10,9 µg/dL (5 - 25), plasma aldosterone <1,1 ng/dL (1 - 16), DHEA-S <15 µg/dL (35 - 430), total testosterone <20 ng/dL (<43), chromogranin 5,5 nmol/L (<4,0), urine cortisol 8,7 µg/24-hours (20 - 90) and urine metanephrines 13 µg/24-hours (<350). Primary adrenal failure was confirmed with a high-dose ACTH stimulation test and 20 mg/day of hydrocortisone was administered to maintain adrenal function. Thoracic and pelvic CT scan showed no

## Keywords:

Primary adrenal lymphoma

Adrenal mass

Adrenal insufficiency

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ruteferreira@sapo.pt](mailto:ruteferreira@sapo.pt) (R. Ferreira).

evidence of lymphadenopathies. CT guided needle biopsy of right gland was performed, and histology revealed a non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma. A left pleural effusion was drained and there were no atypical lymphocytes. Patient died of nosocomial pneumonia before chemotherapy was started.

In 70% of the cases of primary non-Hodgkin adrenal lymphoma both glands are affected. First clinical manifestation might be adrenal failure. This disease has a poor prognosis. High degree of suspicion is needed in order to obtain an accurate and fast diagnosis.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introdução

Na avaliação inicial de uma massa na suprarrenal é fundamental excluir um tumor funcionante ou maligno<sup>1</sup>. O diagnóstico diferencial deve ser efetuado entre adenoma não funcionante, mielolipoma, quisto benigno, feocromocitoma, aldosteronoma, carcinoma adrenocortical ou lesão metastática<sup>1</sup>.

A avaliação clínica dos doentes deve incluir:

- 1) pesquisa de sinais e/ou sintomas sugestivos de hipercortisolismo endógeno (obesidade central, hipertensão arterial [HTA], fadiga, equimoses, estrias violáceas, hirsutismo), hiperaldosteronismo (HTA, edema, história de hipocaliemia), feocromocitoma (cefaleias intensas, perda de peso, sudação profusa, palpitações, HTA) ou malignidade (história anterior de neoplasia maligna, perda de peso, tabagismo);
- 2) rastreio bioquímico (teste de supressão com 1 mg dexametasona; *ratio* aldosterona plasmática/atividade renina plasmática; doseamento de metanefrinas/catecolaminas fracionadas na urina de 24 h e cromogranina A), de acordo com o quadro clínico. Na presença de sinais de virilização doseamento dos androgénios plasmáticos;
- 3) caracterização imagiológica do tumor (dimensão superior a 4 cm, formato irregular, textura heterogénea, vascularidade aumentada, atenuação na tomografia computadorizada (TC) sem contraste > 10 unidades *Hounsfield*, atraso no *washout* do contraste na TC são algumas características sugestivas de malignidade)<sup>1,2</sup>.

Quando uma massa da suprarrenal ocorre bilateralmente, os diagnósticos mais prováveis são lesões metastáticas, hiperplasia congénita da suprarrenal, adenoma bilateral ou doença infiltrativa glandular<sup>2</sup>. As neoplasias que mais frequentemente metastatizam para a glândula suprarrenal são as do pulmão, mama, estômago, rim, melanomas e linfomas<sup>1</sup>. O envolvimento secundário da glândula suprarrenal nos linfomas não *Hodgkin* está relatado em cerca de 25% das autópsias<sup>3</sup>. Os linfomas não *Hodgkin* com origem no sistema endócrino representam apenas 3% dos linfomas extranodais<sup>3</sup>. O local mais frequente é a glândula tiroideia, sendo o envolvimento primário das glândulas suprarrenais bastante raro, estando relatado em cerca de 116 casos na literatura<sup>3,4</sup>. O linfoma primário não *Hodgkin* das suprarrenais predomina no sexo masculino (relação 3:1) em média pelos 68 anos de idade<sup>5</sup>.

A fisiopatologia do linfoma não *Hodgkin* primário da suprarrenal não está totalmente esclarecida. A disfunção do sistema imunitário (p. ex. infeção pelo vírus da imunodeficiência humana [VIH] ou doenças autoimunes) parece ser um fator predisponente<sup>6</sup>. O tumor poderá ter origem em células linfoides decorrentes de uma adenralite autoimune prévia<sup>7</sup>. O vírus Epstein Barr (EBV) tem sido descrito como um agente causador do linfoma de células B<sup>8</sup>. A coinfeção do EBV e vírus poliovírus JC está descrita num caso de linfoma primário não *Hodgkin* de células B da suprarrenal, contudo, a importância deste último na fisiopatologia destes tumores ainda não está esclarecida<sup>8</sup>.

Clinicamente, manifesta-se de forma não específica, sendo os sinais/sintomas mais comuns a febre, a dor abdominal e a perda de peso<sup>4</sup>. O envolvimento bilateral ocorre em 50-70% dos casos, podendo existir insuficiência suprarrenal primária (deficiência combinada de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgénios produzidos pela glândula), decorrente da destruição de mais de 90% do parênquima adrenal<sup>4,9</sup>. A insuficiência suprarrenal primária manifesta-se, habitualmente, por fadiga, perda de peso, anorexia, artralhas, mialgias, hipotensão postural, sintomas gastrointestinais e psiquiátricos e hiperpigmentação da pele<sup>9</sup>. A hiponatremia, hipercalemia, hipercalcemia e hipoglicemia estão frequentemente presentes<sup>9</sup>.

Face a um doente com uma massa na glândula suprarrenal, com envolvimento bilateral e insuficiência glandular, deve ser considerado, entre outros, o diagnóstico de linfoma primário da suprarrenal, sendo o principal objetivo deste trabalho sensibilizar para a existência desta entidade.

## Caso clínico

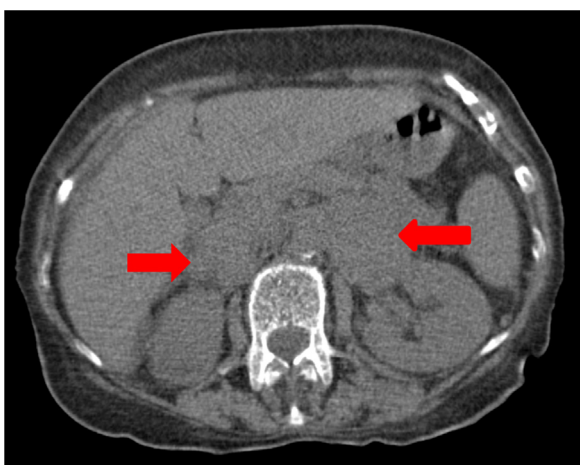
Descreve-se o caso clínico de uma doente de 88 anos, do sexo feminino, autónoma, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial medicada, asma brônquica e glaucoma bilateral. Apresentava quadro clínico, com um mês de evolução, caracterizado por náuseas, vômitos pós-prandiais, anorexia, astenia, perda de peso (cerca de 4 kg) e febre. À observação destacava-se doente emagrecida, desidratada, hipotensa (TA 106/68 mmHg), sem alterações da pigmentação da pele, ausência de adenopatias palpáveis e abdómen indolor, sem massas palpáveis. As análises efetuadas revelaram: Hb 8,8 g/dL (12-15); VGM 83 fl (80-96); leucócitos 6,0 x 10<sup>9</sup>/L (4-10 x 10<sup>9</sup>); neutrófilos 67,5% (40-80); linfócitos 10% (20-40); plaquetas 377 x 10<sup>9</sup>/L (150-400 x 10<sup>9</sup>); sódio 125 mmol/L (136-145); potássio 3,5 mmol/L (3,5-5,1); glicemia 106 mg/dL (70-110 mg/dL); creatinina 0,58 mg/dL (0,66-1,25); LDH 548 U/L (313-618); PCR 15 mg/dL (<0,5). A TC abdominal revelou «glândulas suprarrenais aumentadas bilateralmente, com contorno bilobulado. A esquerda com 11 cm de maior diâmetro no plano coronal e 5,3 cm no plano transversal e a suprarrenal direita com 8 x 4 cm» (figs. 1 e 2).

A restante avaliação laboratorial foi a seguinte: testosterona total <20 ng/dL (<43); 17-OH-progesterona 2,2 ng/mL (0,6-3,42); ACTH 49,8 pg/mL (<46); cortisol sérico 10,9 µg/dL (5-25); renina 9 pg/mL (1,1-16,5); aldosterona <1,1 ng/dL (1-16); SDHEA <15 µg/dL (35-430); cromogranina A 5,5 nmol/L (<4,0); cortisol U24 h 8,7 µg/dia (20-90); metanefrinas U24 h 13 µg/dia (<350). Dada a suspeita clínica de insuficiência suprarrenal, a doente realizou a prova de estimulação com tetracosactídeo Synacten® (administração endovenosa de ACTH sintético 250 mcg, com doseamento do cortisol sérico aos 0 min – 15,3 µg/dL; 30 min – 15,6 µg/dL e 60 min – 16,1 µg/dL) que confirmou o diagnóstico, pelo que iniciou reposição com hidrocortisona 20 mg/dia, com ligeira melhoria clínica.

Procedeu-se a biópsia guiada por TC da suprarrenal direita, cujo resultado histológico revelou linfoma não *Hodgkin* B difuso de grandes células (figs. 3-5).



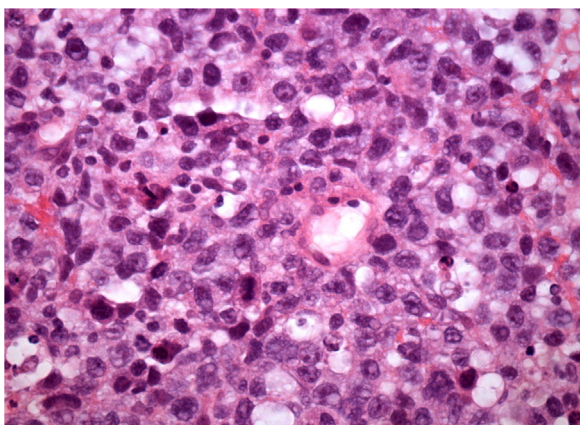
**Figura 1.** TC abdominal – aumento bilateral das glândulas suprarrenais.



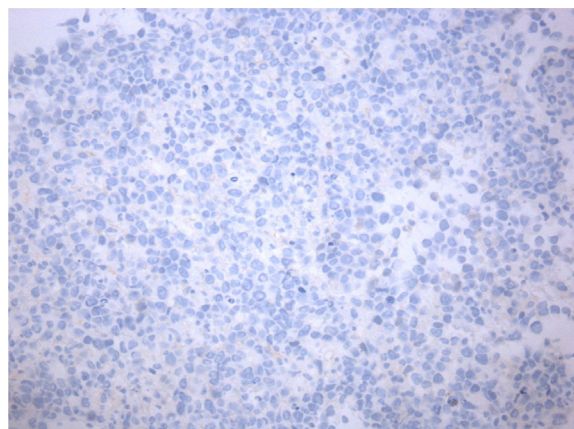
**Figura 2.** TC abdominal – aumento bilateral das glândulas suprarrenais.

As TC torácica e pélvica mostraram derrame pleural esquerdo, ausência de adenopatias ou lesões secundárias. Procedeu-se a drenagem do derrame, cuja análise do líquido pleural não revelou linfócitos atípicos.

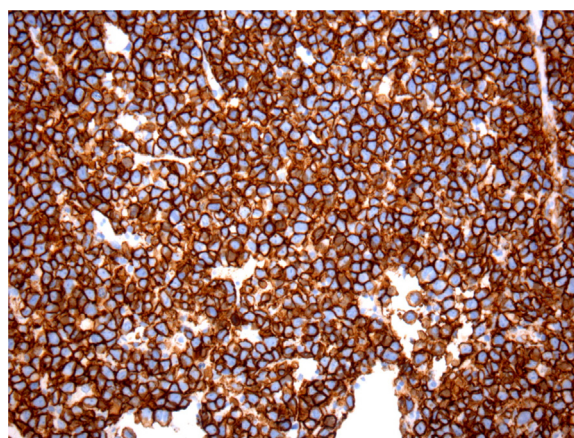
A doente apresentou rápido agravamento do quadro clínico, com insuficiência respiratória, tendo falecido antes do início da quimioterapia, por pneumonia nosocomial.



**Figura 3.** Histologia coloração hematoxilina-eosina linfócitos atípicos.



**Figura 4.** Imuno-histoquímica – AE1/AE3 e cromogranina A negativas (excluído carcinoma da suprarrenal).



**Figura 5.** Imuno-histoquímica – CD45 positivo.

### Comentários

O caso clínico descrito reporta um linfoma não *Hodgkin* primário bilateral das suprarrenais, patologia bastante rara, mas cujo diagnóstico deve ser considerado na abordagem de massas da suprarrenal, principalmente quando o atingimento é bilateral e há insuficiência suprarrenal<sup>4,6</sup>. Perante uma massa da suprarrenal é fundamental uma história clínica e exame objetivo detalhados, o rastreio bioquímico (para exclusão de tumor funcionante) e a caracterização imagiológica<sup>1,2</sup>. Se o rastreio bioquímico for positivo devem ser efetuados testes confirmatórios, que caso sejam positivos, deve ser considerada a hipótese de adrenalectomia<sup>2</sup>. Se o rastreio bioquímico é negativo, deve ser considerada a aparência imagiológica da massa. Se nódulo com aparência benigna e dimensão <4 cm, pode optar-se por vigilância periódica imagiológica e bioquímica. Se nódulo com aparência sugestiva de malignidade ou dimensão  $\geq 4$  cm, deve ser considerada a realização de biópsia guiada por TC, adrenalectomia ou vigilância mais apertada<sup>2</sup>. A biópsia guiada por TC deve ser realizada, apenas em situações bem definidas, tal como o presente caso de suspeita de linfoma primário da suprarrenal ou para confirmação histológica de metástases, quando é necessário estadiamento e programação do tratamento oncológico. Caso exista atingimento bilateral glandular deve ser sempre considerada e despistada a hipótese de insuficiência suprarrenal<sup>2</sup>.

Perante o quadro clínico pouco específico, as volumosas massas bilaterais e insuficiência glandular, realizou-se biópsia dirigida, que confirmou o diagnóstico de linfoma primário da suprarrenal.

A não especificidade dos sintomas subjacentes à insuficiência suprarrenal e a sua semelhança com os sintomas inerentes ao próprio tumor tornam o seu reconhecimento difícil e, por vezes, tardio.

O linfoma primário da suprarrenal não tem uma imagem patognomónica na TC<sup>10</sup>. Contudo, a dimensão superior a 4 cm e a densidade heterogénea são sugestivas de malignidade<sup>11</sup>. A tomografia por emissão de positrões (PET) baseia-se no princípio do aumento do metabolismo da glicose nas lesões malignas, tendo uma sensibilidade de 100% e especificidade de 80-100%, no diagnóstico de massas da suprarrenal<sup>11</sup>. Permite não só o diagnóstico, mas, também, o estadiamento, monitorização do tratamento e deteção de recorrência<sup>11</sup>. Neste caso, o agravamento rápido do estado clínico da doente, não permitiu a realização deste exame complementar de diagnóstico.

O diagnóstico de linfoma não *Hodgkin* B difuso de grandes células foi obtido através da biópsia guiada por TC, sendo igualmente o tipo histológico mais frequente descrito na literatura<sup>5</sup>.

Os linfomas extranodais parecem apresentar características clínicas e biológicas particulares, nomeadamente alterações nos genes *bcl-2*, *bcl-6*, *c-myc*, *rel* e *fas*<sup>12</sup>. O rearranjo do gene *bcl-6* parece associar-se a mau prognóstico em alguns estudos<sup>13</sup>. Estão descritos outros fatores de mau prognóstico que são: idade avançada, grande dimensão do tumor, insuficiência suprarrenal, envolvimento bilateral e a elevação da LDH<sup>14</sup>. O prognóstico é, portanto, bastante reservado, sendo a taxa de sobrevivência cerca de 17,5%, no período de um ano<sup>14</sup>.

O tratamento, ainda, é controverso, existindo como alternativas a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia<sup>4</sup>. Estão descritos alguns casos de remissão parcial ou completa com a utilização do esquema de quimioterapia R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona)<sup>4</sup>. Considera-se, assim, razoável a utilização deste esquema terapêutico como primeira linha<sup>14</sup>. Nesta doente não foi possível o início da quimioterapia, devido ao seu mau estado geral. Confirmado o diagnóstico de insuficiência suprarrenal primária foi iniciada hidrocortisona 20 mg/dia com registo de melhoria clínica e eletrolítica, pelo que não fez reposição com fludrocortisona (apesar dos níveis baixos de aldosterona), optou-se pelo reforço da dieta em sal. O não reconhecimento da insuficiência suprarrenal primária pode agravar o prognóstico destes doentes<sup>4</sup>. É fundamental a reposição hormonal adequada para evitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal aguda (hipotensão ou choque hipotensivo), durante os tratamentos oncológicos (quimioterapia e/ou cirurgia)<sup>9</sup>. Tal situação poderá colocar em risco a vida do doente, devendo ser sempre considerada<sup>4</sup>.

Conclui-se que o linfoma primário da suprarrenal, apesar de raro e com mau prognóstico, deve ser considerado na abordagem de massas da suprarrenal, pela importância de uma atitude atempada no diagnóstico e tratamento precoce.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15 Suppl 1:1–20.
2. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601–10.
3. Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Onaka T, Tanaka A, Higashi T, et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure. *Intern Med.* 2003;42:609–14.
4. Ezer A, Parlakgümüü A, Kocer NE, Çolakoglu T, Nursal GN, Yildirim S. Primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22:643–7.
5. Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, Masuo T, Suto M, Okajo J, et al. Primary bilateral adrenal diffuse large b-cell lymphoma demonstrating adrenal failure. *Intern Med.* 2010;49:2241–6.
6. Holm J, Breum L, Stenfeldt K, Friberg Hitz M. Bilateral primary adrenal lymphoma presenting with adrenal insufficiency. *Case Rep Endocrinol.* 2012.
7. Ellis RD, Read D. Bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency. *Postgrad Med.* 2000;76:508–9.
8. Barzon L, Trevisan M, Marino F, Guzzardo V, Palù G. Primary bilateral adrenal B-cell lymphoma associated with EBV and JCV infection. *Infect Agent Cancer.* 2009;4:1.
9. Alves M, Souto SB, Neves C, Carvalho D, Medina JL. Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra renal aguda. *Revista Portuguesa Endo Diab Met.* 2008;2001:23–9.
10. Yoon JH, Lee YY, Park CG, Koe BH, Kim S. A case of primary adrenal gland lymphoma. *Korean J Intern Med.* 2002;18:122–4.
11. Zhang LJ, Yang GF, Shen W, Qi J. Imaging of primary adrenal lymphoma: Case report and literature review. *Acta Radiol.* 2006;47:993–7.
12. López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: Clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol.* 2005;23:2797–804.
13. Mozas A, Ye H, Chuang W-Y, Chu J-S, Huang W-T, Chen H-K, et al. Most primary adrenal lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal center B-cell phenotype BCL6 gene rearrangement and poor prognosis. *Mod Pathol.* 2009;22:1210–7.
14. Kim YR, Kim JS, Min YH, Hyunyon D, Shin HJ, Mun YC, 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 Hematol Oncol.* 2012;5:49.