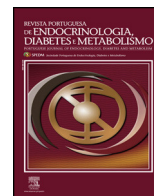




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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

R E S U M O

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 atipias. 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

A B S T R A C T

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 (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 had 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 maligno¹. O diagnóstico diferencial deve ser efetuado entre adenoma não funcionante, mielolipoma, quisto benigno, feocromocitoma, aldosteronoma, carcinoma adrenocortical ou lesão metastática¹.

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 hipocalcemia), feocromocitoma (cefaleias intensas, perda de peso, sudorese 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 heterogênea, 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)^{1,2}.

Quando uma massa da suprarrenal ocorre bilateralmente, os diagnósticos mais prováveis são lesões metastáticas, hiperplasia congénita da suprarrenal, adenoma bilateral ou doença infiltrativa glandular². As neoplasias que mais frequentemente metastizam para a glândula suprarrenal são as do pulmão, mama, estômago, rim, melanomas e linfomas¹. O envolvimento secundário da glândula suprarrenal nos linfomas não *Hodgkin* está relatado em cerca de 25% das autópsias³. Os linfomas não *Hodgkin* com origem no sistema endócrino representam apenas 3% dos linfomas extranodais³. 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^{3,4}. O linfoma primário não *Hodgkin* das suprarrenais predomina no sexo masculino (relação 3:1) em média pelos 68 anos de idade⁵.

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 predisponente⁶. O tumor poderá ter origem em células linfoides decorrentes de uma adrenaleite autoimune prévia⁷. O vírus Epstein Barr (EBV) tem sido descrito como um agente causador do linfoma de células B⁸. 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 esclarecida⁸.

Clinicamente, manifesta-se de forma não específica, sendo os sinais/sintomas mais comuns a febre, a dor abdominal e a perda de peso⁴. 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^{4,9}. A insuficiência suprarrenal primária manifesta-se, habitualmente, por fadiga, perda de peso, anorexia, artralgias, mialgias, hipotensão postural, sintomas gastrointestinais e psiquiátricos e hiperpigmentação da pele⁹. A hiponatremia, hipercalcemia, hipercalcemia e hipoglicemia estão frequentemente presentes⁹.

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 10⁹/L (4-10 x 10⁹); neutrófilos 67,5% (40-80); linfócitos 10% (20-40); plaquetas 377 x 10⁹/L (150-400 x 10⁹); 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.

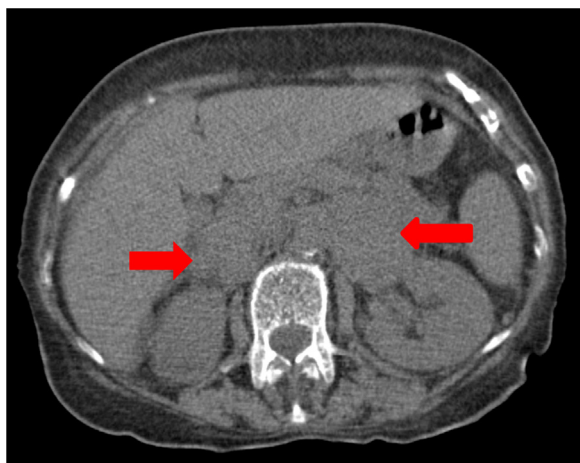


Figura 2. TC abdominal – aumento bilateral das glândulas suprarrenais.

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.

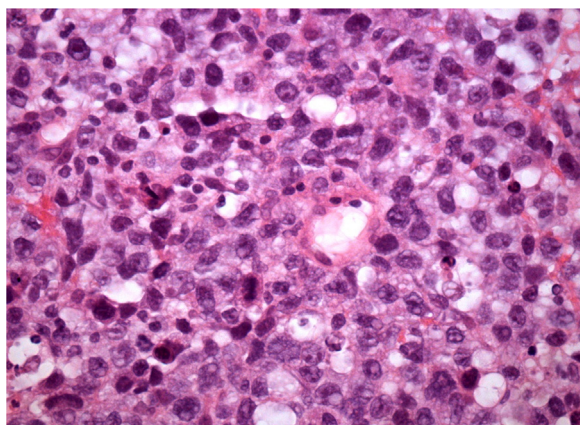


Figura 3. Histologia coloração hematoxilina-eosina linfócitos atípicos.

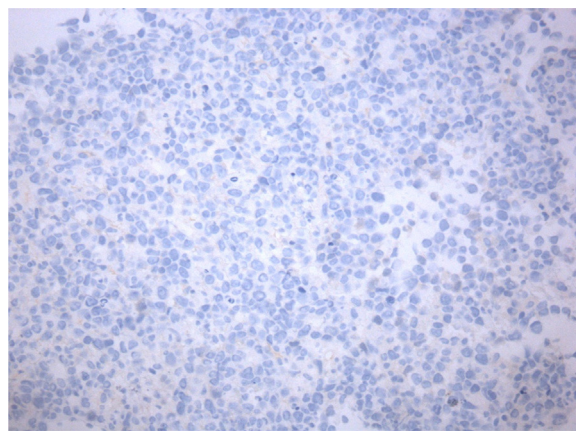


Figura 4. Imuno-histoquímica – AE1/AE3 e cromogranina A negativas (excluiu carcinoma da suprarrenal).

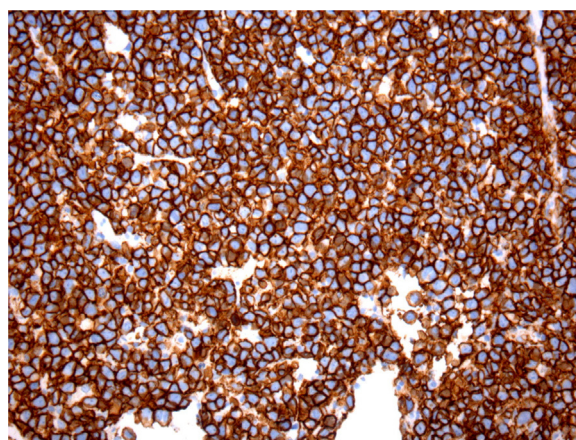


Figura 5. Imuno-histoquímica – CD45 positivo.

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^{4,6}. 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^{1,2}. Se o rastreio bioquímico for positivo devem ser efetuados testes confirmatórios, que caso sejam positivos, deve ser considerada a hipótese de adrenalectomia². 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 ≥ 4 cm, deve ser considerada a realização de biópsia guiada por TC, adrenalectomia ou vigilância mais apertada². 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 suprarrenal².

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 TC¹⁰. Contudo, a dimensão superior a 4 cm e a densidade heterogênea são sugestivas de malignidade¹¹. 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 suprarrenal¹¹. Permite não só o diagnóstico, mas, também, o estadiamento, monitorização do tratamento e deteção de recorrência¹¹. 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 literatura⁵.

Os linfomas extranodais parecem apresentar características clínicas e biológicas particulares, nomeadamente alterações nos genes *bcl-2*, *bcl-6*, *c-myc*, *rel* e *fas*¹². O rearranjo do gene *bcl-6* parece associar-se a mau prognóstico em alguns estudos¹³. Estão descritos outros fatores de mau prognóstico que são: idade avançada, grande dimensão do tumor, insuficiência suprarrenal, envolvimento bilateral e a elevação da LDH¹⁴. O prognóstico é, portanto, bastante reservado, sendo a taxa de sobrevivência cerca de 17,5%, no período de um ano¹⁴.

O tratamento, ainda, é controverso, existindo como alternativas a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia⁴. Estão descritos alguns casos de remissão parcial ou completa com a utilização do esquema de quimioterapia R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona)⁴. Considera-se, assim, razoável a utilização deste esquema terapêutico como primeira linha¹⁴. 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 doentes⁴. 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)⁹. Tal situação poderá colocar em risco a vida do doente, devendo ser sempre considerada⁴.

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.