



RELATO DE CASO

Linfoma adrenal primário apresentando-se como incidentaloma adrenal: relato de caso e revisão da literatura

Primary adrenal lymphoma presenting as an adrenal incidentaloma: case report and review of the literature

Lireda Meneses Silva¹, Aliana Meneses Ferreira², Amanda Meneses Ferreira³, Ana Maria Junkes Colombo⁴, Demelise Demczuc⁵, Maria Fernanda Ozorio⁶

Resumo

Introdução: O linfoma primário de glândulas adrenais é um evento raro. Devido à agressividade desse tumor, a forma mais comum de apresentação é a insuficiência adrenal primária, sendo muito infrequente a apresentação na forma de um incidentaloma adrenal. Incidentalomas adrenais correspondem a tumores só identificados após a realização de exames de imagem para esclarecimento de alguma anormalidade sem origem, a princípio, nas glândulas adrenais. **Objetivo:** Descrever o caso de um paciente de 61 anos portador de linfoma difuso de grandes células B com acometimento primário bilateral de glândulas adrenais, este se apresentando na forma de um incidentaloma adrenal. **Material e Métodos:** Relato do caso, revisão de exames e discussão baseada na literatura. Os artigos selecionados para a discussão foram buscados no PubMed e datam dos últimos 12 anos. **Resultados:** Paciente masculino, 61 anos, previamente hígido, apresentou-se em consulta ambulatorial com queixa de dor abdominal difusa, perda de peso e astenia associados. Exames de imagem evidenciaram aumento volumétrico de ambas as adrenais. Não havia sintomas ou sinais clínicos sugestivos de hipofunção ou hiperfunção adrenal e os exames laboratoriais iniciais descartaram a presença de insuficiência adrenal, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário e síndrome de Cushing. O paciente evoluiu com queda do estado geral, vômitos e confusão mental, sendo diagnosticada crise adrenal, confirmada após laboratorialmente. O estudo histológico evidenciou neoplasia maligna indiferenciada, sendo definida

a presença de linfoma difuso de grandes células B na avaliação imunohistoquímica. **Conclusões:** Apesar de ser uma condição rara, o linfoma primário de glândulas adrenais deve ser lembrado como um possível diagnóstico no contexto de incidentaloma adrenal.

Descritores: Incidentaloma adrenal. Tumor adrenal bilateral. Linfoma adrenal primário.

Abstract

Introduction: Primary adrenal lymphoma is a rare event. Due to the aggressiveness of this tumor, the most common form of presentation is primary adrenal insufficiency – presentation as an adrenal incidentaloma is very unusual. Adrenal incidentalomas are tumors only identified after radiologic evaluation in order to clarify some abnormality that is not originated, at the first instance, in adrenal glands. **Objective:** To describe a case of a 61-year-old patient with lymphoma diffuse large B-cell involving adrenal glands bilaterally and presenting as an adrenal incidentaloma. **Methods:** Case report, review of tests and discussion based on the literature. The articles chosen to the discussion were searched in PubMed and date from the last twelve years. **Results:** A 61 year-old male patient, healthy previously, presented in outpatient service with diffuse abdominal pain, weight loss and astenia associated. Imaging studies revealed an increase in volume of both adrenal glands. There were no clinical signs or symptoms suggestive of adrenal hypofunction or hyperfunction and initial laboratorial tests ruled out the presence of adrenal insufficiency, pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. The patient developed then a decline in general status, emesis and mental confusion and an adrenal crisis was confirmed. Histologic study of

1. Médica endocrinologista e professora de medicina da UNIVALI.
2. Acadêmica de medicina da UFPR.
3. Acadêmica de medicina da UFPR.
4. Residente de clínica médica da UNIVALI.
5. Residente de clínica médica da UNIVALI.
6. Médica clínica geral.

the adrenal mass demonstrated an undifferentiated malignant neoplasm and the immunohistochemical evaluation showed a large B-cell diffuse lymphoma. Conclusions: Despite being a rare condition, primary adrenal lymphoma should be considered as a possible diagnosis in the clinical context of an adrenal incidentaloma.

Keywords: Adrenal incidentaloma. Adrenal tumor. Bilateral primary adrenal lymphoma.

Introdução

Apesar do envolvimento adrenal secundário em linfomas malignos não ser incomum, o linfoma primário de glândulas adrenais é raro, com poucos casos descritos na literatura. A forma mais comum de apresentação do linfoma adrenal primário é a insuficiência adrenal rapidamente progressiva, dada a agressividade deste tumor¹. Outras formas de apresentação consistem em dor abdominal ou lombar, febre, sudorese noturna e perda de peso (sintomas B), sintomas característicos de linfoma e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central².

Incidentalomas adrenais correspondem a tumores só identificados após a realização de exames de imagem para esclarecimento de alguma anormalidade sem origem, a princípio, nas glândulas adrenais. Para caracterizar um incidentaloma, sinais e/ou sintomas de tumor adrenal devem estar ausentes. A etiologia de um incidentaloma adrenal corresponde comumente a um adenoma adrenal, sendo raro o linfoma primário³.

Há menos de 100 casos descritos na literatura de linfoma adrenal primário diagnosticado a partir da investigação de um incidentaloma adrenal. Recentemente foi descrito o caso de uma paciente de 41 anos que apresentou uma lesão adrenal de 6 cm em tomografia realizada após trauma abdominal. A lesão era não funcionante e após adrenalectomia foi realizado o diagnóstico histopatológico de linfoma adrenal primário⁴.

Descrevemos o caso de um paciente de 61 anos apresentando linfoma difuso de grandes células B com acometimento primário bilateral de glândulas adrenais, este se apresentando na forma de um incidentaloma adrenal. Recebemos o consentimento informado do paciente para a publicação do caso.

Relato do Caso

Paciente masculino, 61 anos, previamente hígido, procurou atendimento médico em abril de 2010 com

história de seis meses de evolução de dor abdominal de moderada intensidade em flancos, contínua, não caracterizada, sem fator desencadeante aparente e sem fatores de melhora ou piora, sem irradiação. Apresentava perda de peso de oito quilogramas no período de cento e oitenta dias (peso prévio de 68kg) e astenia associados. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, prostrado, emagrecido, hipocorado, hidratado, e anictérico. Os sinais vitais eram normais, encontrando-se normotenso (Pressão arterial deitado = 120/80 mmHg e Pressão arterial sentado = 130/80 mmHg), eupneico e afebril. Não havia qualquer alteração da pigmentação da pele ou outros achados cutâneos. O exame segmentar evidenciou, na avaliação do abdome, dor à palpação superficial e profunda de flancos. Inicialmente o caso foi conduzido ambulatorialmente, com realização de ultrassonografia de abdome, que evidenciou uma imagem hipoecogênica com contornos lobulados e paredes finas, conteúdo homogêneo, medindo cerca de 10 X 6 cm e localizada na altura do polo superior do rim esquerdo. A tomografia de abdome superior com enfoque em adrenal mostrou aumento volumétrico de ambas as adrenais (10x6,7cm a direita e 9,2x6,8cm a esquerda) que apresentavam densidade homogênea com coeficiente de atenuação de 25 Unidades Hounsfield (UH) e aspecto nodular, sugerindo hiperplasia nodular das adrenais. O paciente não apresentava qualquer sintoma ou sinal sugestivos de hiperfunção ou hipofunção adrenal - investigação laboratorial para hiperfunção adrenal foi realizada e nenhuma anormalidade foi encontrada, afastando a presença de síndrome de Cushing, feocromocitoma e hiperaldosteronismo primário: cortisol livre urinário em 24h=141,12µg/24h (VR: 28,5-213,7 µg/24h), cortisol basal = 8,5µg/dl, metanefrinas urinárias (em 24h) - normetanefrina = 46,1µg/24h (VR: até 800µg/24h), metanefrina = <15 µg/24h (VR: até 400µg/24h), catecolaminas urinárias: epinefrina = <3 µg/24h (VR: até 27µg/24h), noepinefrina = 58,5 µg/24h (VR: até 97µg/24h), dopamina = 304 µg/24h (VR: até 500 µg/24h), aldosterona = 8,9ng/dl (VR: 1,0-16ng/dl), atividade de renina plasmática = 1,9ng/ml/h (VR: 0,15-2,33ng/ml/h), relação aldosterona/ARP = 4,68) e S-DHEA = 104µg/ml (VR: 80-560). A ressonância magnética, realizada subsequentemente aos exames sanguíneos, evidenciou duas lesões expansivas sólidas (ambas com diâmetro axial de 12cm), uma em cada glândula supra-renal, de limites bem definidos, contornos lisos com áreas de necrose no seu interior e apresentando realce heterogêneo após infusão de contraste endovenoso. (Figura 1) O paciente não apresentou qualquer linfonodomegalia palpável, ou alteração à radiografia e tomografia computadorizada de tórax.

Ao longo da investigação o paciente evoluiu com

piora progressiva dos sintomas, sendo internado em agosto de 2010 com história de queda do estado geral, vômitos frequentes e confusão mental. Ao exame apresentava-se em mau estado geral, desidratado, hipotenso, com quadro clínico compatível com crise adrenal - a insuficiência adrenal foi confirmada à avaliação laboratorial: cortisol basal = 0,81µg/dl, ACTH = 522pg/ml (a coleta de ACTH se deveu à já suspeita de insuficiência adrenal primária, em função do comprometimento de adrenais nos exames de imagem previamente realizados) - para o qual foi instituído tratamento. Foi realizada biópsia excisional na forma de adrenalectomia unilateral sendo evidenciada pelo estudo histológico a presença de neoplasia maligna indiferenciada, e definida a presença de linfoma difuso de grandes células B na avaliação imunohistoquímica. (Figura 2)

Apesar do tratamento da crise adrenal, o paciente apresentou piora progressiva, evoluindo com insuficiência renal e óbito.

Discussão

As glândulas adrenais constituem um sítio importante de acometimento secundário nos casos de linfoma; em cerca de 25% dos casos ocorre infiltração das adrenais. Entretanto, quando se fala de acometimento primário de adrenais por linfoma, a prevalência é bastante baixa. O linfoma adrenal primário corresponde a 1 – 3% dos casos de linfoma extranodal, com poucos casos relatados na literatura. A prevalência é maior em homens (3:1), com a idade preferencial de acometimento sendo ao redor de 68 anos^{1,5,6}.

O tipo histológico de linfoma observado na grande maioria dos casos primários de adrenal é o linfoma não-Hodgkin do tipo B difuso de grandes células. Outros tipos de linfoma menos comuns são o linfoma B de pequenas células, linfoma B misto de grandes e pequenas células e linfoma indiferenciado. Há relatado na literatura um caso de linfoma plasmablastico e três casos de linfoma T/NK tipo nasal^{2,7}. O envolvimento bilateral das glândulas adrenais é visto em 70% dos casos^{1,2,5,6,8}.

Pelo fato de as glândulas adrenais não conterem nenhum tecido linfóide, é sugerido que o linfoma primário tenha origem em uma adrenalite auto-imune prévia. Ainda, sugere-se que a neoplasia se desenvolva inicialmente de forma unilateral, posteriormente gravitando para o microambiente da adrenal contralateral, fato que explicaria parcialmente a pouca frequência de envolvimento linfonodal e da medula óssea². O principal fator predisponente parece ser a imunodeficiência^{2,9}.

A apresentação clínica nos casos de linfoma adrenal

primário é bastante variável; normalmente as queixas são decorrentes da presença do linfoma em si ou da insuficiência adrenal resultante da destruição tumoral. Os sintomas iniciais mais frequentes costumam ser febre, dor abdominal, perda de peso. Quando a doença é bilateral, sinais e sintomas de insuficiência adrenal são muito frequentes, mesmo em lesões pequenas, devido à agressividade do tumor. Hiperpigmentação de pele, sintomas vagos gastrointestinais, fadiga e hipotensão podem menos frequentemente abrir um caso de linfoma primário. Sinais de acometimento linfonodal ou de outros órgãos, como SNC, raramente estão presentes ao início do quadro^{2,10,11,12}. Linfomas primários de adrenal podem, eventualmente, apresentarem-se na forma de um incidentaloma adrenal, tal como no caso descrito acima¹³.

Incidentalomas adrenais, como já comentado, correspondem a massas adrenais descobertas incidentalmente em exames de imagem para investigação de queixas não relacionadas às glândulas adrenais¹⁴. A prevalência de incidentalomas parece variar entre 1,4 e 8,7% em autópsias e 1 a 2% em exames de TAC de abdome, acometendo principalmente pacientes idosos^{3,15}. Quanto à etiologia, 52% dos casos de incidentaloma correspondem a adenomas, 12% a carcinomas, 11% a feocromocitomas, 8% mielolipomas, 5% a cistos, 2% a lesões metastáticas e 6% a outras condições. O linfoma primário adrenal está incluído neste último grupo, e raramente, portanto, apresenta-se como incidentaloma¹⁶. A abordagem diagnóstica inicial em incidentalomas adrenais deve focar em duas questões principais: se a massa é hipersecretora ou não, e se a lesão é benigna ou maligna^{3,16,17}. A probabilidade de malignidade está correlacionada com o tamanho da massa. Sabe-se que o risco de malignidade é maior que 25% em lesões maiores que 6 cm e menor que 2% em lesões menores de 2 cm. Portanto, linfoma adrenal primário deve sempre ser lembrado como um possível diagnóstico em massas grandes, apesar de ser uma condição rara¹⁴.

A maioria dos artigos indica um valor de corte de 4 cm para definição de conduta. Para massas maiores que 4 cm ou funcionantes indica-se abordagem com ressecção cirúrgica, enquanto massas menores que 4 cm e não funcionantes podem ser acompanhadas com exame de imagem e avaliação hormonal anual por 3 anos^{14,18}. No caso de incidentalomas bilaterais, a literatura ainda é divergente quanto ao manejo. Tem sido sugerida a remoção do maior tumor, de mais rápido crescimento ou o que apresenta densidade maior na tomografia computadorizada¹⁹.

O tratamento proposto para os casos de linfoma adrenal primário pode variar consideravelmente: conduta cirúrgica, drogas quimioterápicas e radioterapia, isoladas ou combinadas. Tratamento cirúrgico isolado

não é recomendado devido a um desfecho menos favorável. Atualmente, o esquema quimioterápico R-CHOP (rituximabe associado à ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) é o mais utilizado, dada sua melhor resposta em pacientes idosos em comparação aos esquemas utilizados anteriormente (CHOP, CVP, MA-COP e etc.). Há casos descritos na literatura de ótima resposta e de completa remissão com R-CHOP ^{2, 9, 10, 20}.

Quanto ao prognóstico, este costuma ser pior se comparado aos outros linfomas extraganglionares. A sobrevida oscila em torno de poucos meses após o diagnóstico, com uma média de 12 a 13 meses. Esta pode variar na dependência da resposta atingida pela quimioterapia, podendo chegar a mais de 30 meses de sobrevida^{1,2,5}. Os fatores que indicam um pior prognóstico são: idade avançada ao diagnóstico, tamanho do tumor, níveis elevados de LDH, envolvimento bilateral e insuficiência adrenal no momento do diagnóstico ²¹.

Referências

- Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, et al. Primary Bilateral Adrenal Diffuse B-cell Lymphoma Demonstrating Adrenal Failure. *Inter Med* 49: 2241-2246, 2010
- Ozimek A, Diebold J, Linke R, et al. Bilateral Primary Adrenal Non-Hodgkin`s Lymphoma and Primary Adrenocortical Carcinoma – Review of the Literature: Preoperative Differentiation of Adrenal Tumors. *Endocrine Journal* 55(4): 625-638, 2008
- Ridho FE, Adam FMS, Adam, JMF. Adrenal Incidentaloma. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*; 41 (2): 87-93, 2009.
- Smith A, Eyvazzadeh D, Kavic SM JLS. Laparoscopic adrenalectomy for unsuspected unilateral primary adrenal lymphoma. *JLS*,15(3):427-9, 2011.
- Hernández Marín B, Díaz Muñoz de la Espada VM, Álvarez RA, et al. Insuficiéncia suprarrenal causada por um linfoma no-Hodgking B primário suprarrenal: presentación de um caso y revisión de La literatura. *Na. Med. Interna (Madrid)* 25 (3): 131-133, 2008.
- Edderai M, Nassar I, Jebbari A, et al. Lymphome Sur-rénlien primitif bilateral: à propos de deux observations. *J Radiol* 90: 832-5, 2009.
- Mozos A, Ye H, Chuang WY, et al. Most primary adrenal lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal center B-cell phenotype, BCL6 rearrangement and poor prognosis. *Modern Pathology* 22, 1210–1217, 2009.
- Tumino S, Leotta ML, Branciforte G, et al. Bilateral adrenal non- Hodgkin lymphoma type B. *J Endocrinol Invest* 26: 1120-1123, 2003.
- Kim MK, Yoon DK, Lee SG, et al. A case of Primary Adrenal Diffuse Large B-cell Lymphoma Achieving Complete Remission with Rituximab-CHOP Chemotherapy. *J Korean Med Sci*; 24: 525-8, 2009.
- Kita M, Mandala E, Saratzis A, et al. Primary adrenal lymphoma presenting as Addison`s disease. Case report and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* ;116(6):363-5, 2008.
- Ozimek A, Diebold J, Linke R, et al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin`s lymphoma - a case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 26;13(5):221-8, 2008.
- Gu B, Ding Q, Xia G, et al. Primary bilateral adrenal non-Hodgkin`s lymphoma associated with normal adrenal function. *Urology*; 73(4):752-3, 2009.
- Bourne AE, Bell SW, Wayment RO, Schwartz BF. Primary Hodgkin lymphoma of the adrenal gland: a unique case presentation. *Can J Urol*; 16(3):4694-6, 2009.
- Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones* 8(3):163-184, 2009.
- Oliveira AT, Silveira VMF, Carnieletto Jr A, et al. Incidentaloma de Supra-Renal: Manejo Diagnóstico e Terapêutico. *Arq Bras Endocrin Metab*; 44: 523-7, 2000.
- Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Falloia E, Mantero F. Adrenal Incidentaloma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 33: 1177-1189 2000.
- Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). *Ann Intern Med*; 138: 424-429, 2003.
- Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Falloia E. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res* 33(10): 1177-1189, 2000.
- Kasperlik-Zaluska AA, Slowinska-Szrednicka J, Roslonowska E, et al. Bilateral, incidentally found adrenal tumours — results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. *Endokrynol Pol.* 2010 Jan-Feb;61(1):69-73
- Nishiuchi T, Imachi H, Fujiwara M, et al. A case of non-Hodgkin`s lymphoma primary arising in both adrenal glands associated with adrenal failure. *Endocrine* 35(1):34-7, 2009.

21. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. Clin Lymphoma 4: 154-160, 2003.

FIGURAS

Figura 1: Ressonância nuclear magnética de abdômen total revelando aumento volumétrico de ambas as adrenais.

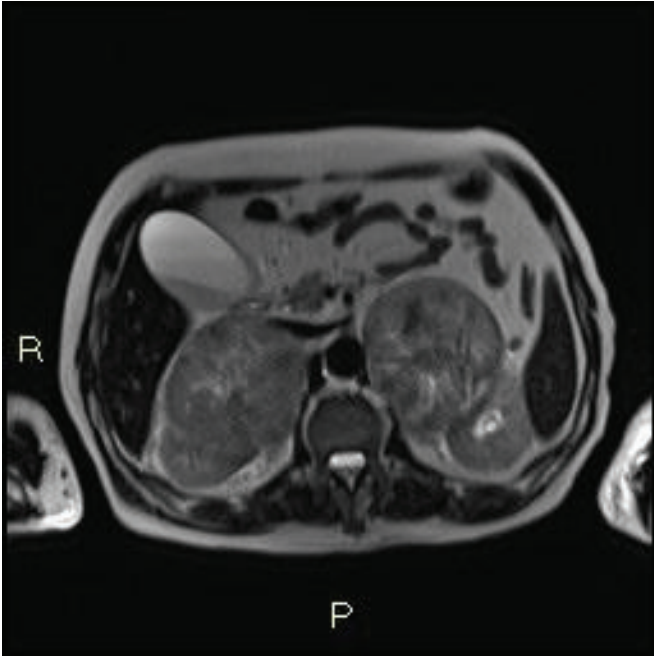
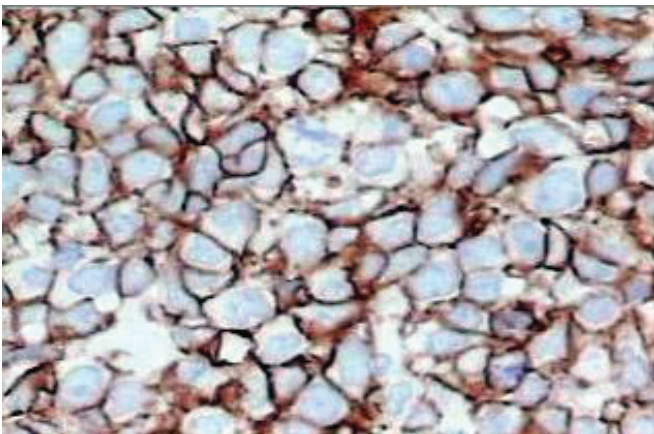


Figura 2: Imunorreação do tipo membrana nas células neoplásicas, mostrando clonalidade para células B.



Endereço para correspondência

Aliana Meneses Ferreira
Rua Desembargador Mota, 2012. Apto 1. 202
Centro
Curitiba- PR
CEP 80420190
E-mail: ali_ferreira@hotmail.com