

Linfoma no Hodgkin primario bilateral de glándula adrenal: reporte de caso en Colombia

Bilateral primary non-Hodgkin's lymphoma of adrenal gland: a case report in Colombia

► Mónica Duarte¹, Cynthia Fuentes², Andrés Peña³, William Kattah⁴, Patricia Bernal⁵, Carlos Saavedra⁶

¹ MD, Instituto de Oncología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

² Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³ MD, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia).

⁴ MD, Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵ MD, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶ MD, Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Presentamos el caso de un paciente de 75 años, hombre, con síndrome anémico y fiebre de origen desconocido. Estudio de médula ósea sin evidencia de malignidad. En RM de abdomen se detectaron masas bilaterales en glándulas suprarrenales de hasta 5 cm. Biopsia de lesión adrenal con resultado compatible con linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande. Recibió tratamiento con seis ciclos de esquema R-CNOP, obteniendo remisión completa de la enfermedad durante 17 meses con posterior recaída hepática del linfoma. El paciente fallece por complicaciones asociadas a la patología.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, Neoplasias de las glándulas suprarrenales, tomografía de emisión de positrones, metástasis de la neoplasia, estudios de casos.

Abstract

We present the case of a 75-year-old man with anemic syndrome and fever of unknown origin. Bone marrow study showed no malignancy. Bilateral adrenal masses of maximum 5 cm were detected on an abdominal MRI. Biopsy of adrenal lesion confirmed Diffuse Large B-Cell non-Hodgkin lymphoma. He received therapy with six cycles of R-CNOP, obtaining complete remission for 17 months, followed by hepatic relapse of the neoplasm. The patient died for complications of his disease.

Keywords: Lymphoma, large B-cell, diffuse; adrenal gland neoplasms; positron-emission tomography; neoplasm metastasis; case reports.

Introducción

Los linfomas primarios de glándula suprarrenal son una entidad neoplásica poco frecuente. Se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura mundial¹. La edad media de presentación es 62 años, con una mayor incidencia en hombres^{1,2}. En el 70% de los casos, los trastornos linfoproliferativos primarios de glándula suprarrenal corresponden a linfoma B difuso de célula grande. Generalmente, el compromiso tumoral es bilateral y, a pesar de la buena respuesta al tratamiento, el período libre de enfermedad es corto con una supervivencia a un año del 17,5%³, otorgándole un pobre pronóstico^{1,4}.

Finalmente, teniendo en cuenta su localización y los posibles efectos en diversos sistemas, el linfoma adrenal primario requiere atención médica interdisciplinaria.

Descripción del caso

Paciente hombre de 75 años con cuadro de síndrome inflamatorio sistémico consistente en astenia, adinamia y anemia normocítica, normocrómica de reciente aparición, sin etiología clara, asociado a fiebre de origen desconocido. Los estudios paraclínicos de ingreso reportan: leucocitos 6.100/mm³, neutrófilos 3.600/mm³, linfocitos 1.300/mm³, hemoglobina 10,3 g/dl, hematocrito 29,9%, VGM 92 fl y 206.000 plaquetas. Velocidad de sedimentación globular 78 mm/hora. LDH y β-2-microglobulina normales. Electroforesis de proteínas: inmunoglobulinas de cadenas livianas kappa 306,30 mg/dl y lambda 249,80 mg/dl; IgA 244,85 mg/dl, IgG 1.363 mg/dl e IgM 24,67 mg/dl. Biopsia de médula ósea hiper celular para la edad con hiperplasia mieloide y megacariocítica, negativa

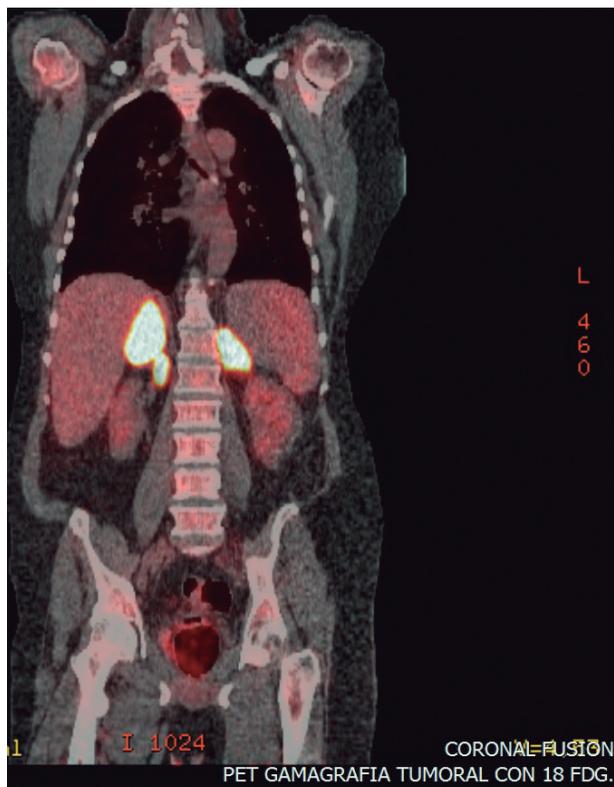
Recibido: 16/06/2015. **Aceptado:** 14/01/2016

Derechos de reproducción: © 2016 Duarte *et al.* Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Duarte M, Fuentes C, Peña A, Kattah W, Bernal P, Saavedra C. Linfoma no Hodgkin primario bilateral de glándula adrenal: reporte de caso en Colombia. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(1):33-37.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: María Cynthia Fuentes Lacouture, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto de Oncología Carlos Ardila Lulle (Bogotá, Colombia). **Dirección:** Calle 119 N° 7 - 75. **Teléfono:** 57(1) 6030303. **Correo electrónico:** cynthiafuentes27@gmail.com

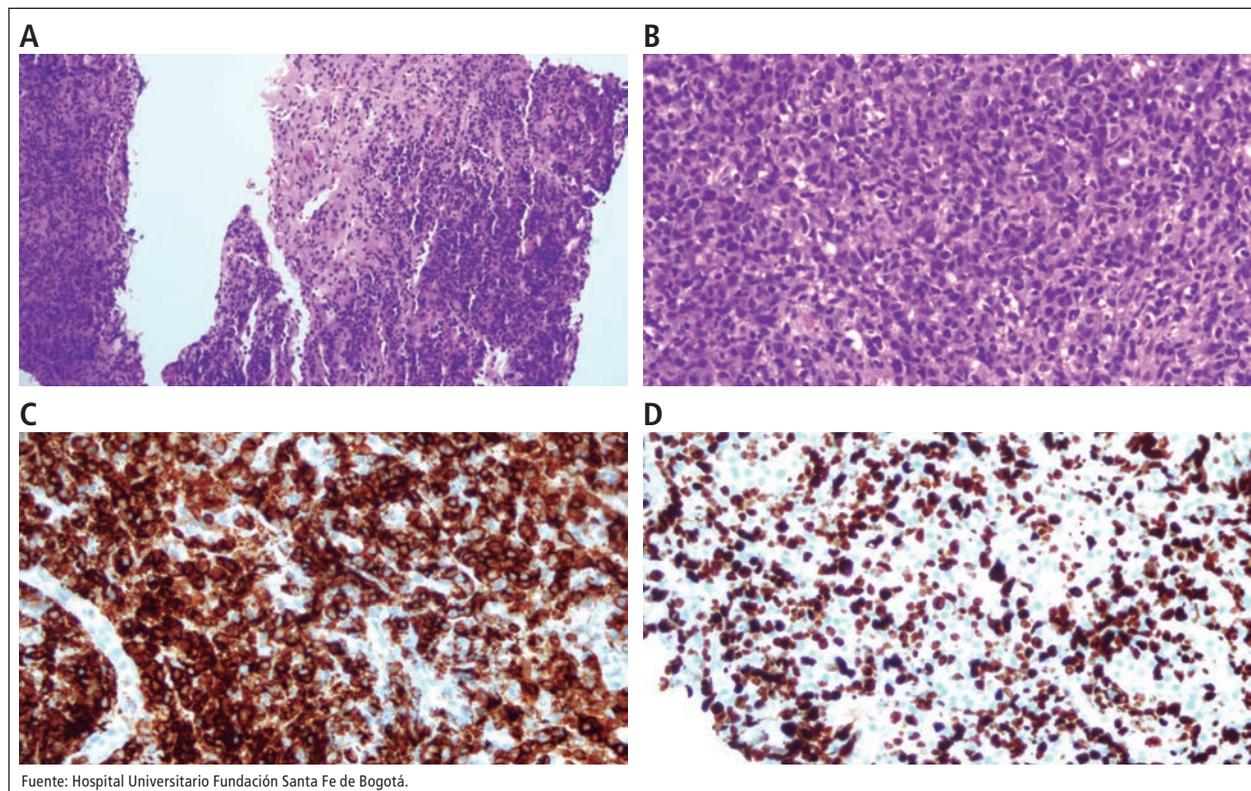


Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 1. Diagnóstico inicial. Hiper captación de masas dependientes de ambas suprarrenales. Tomografía por emisión de positrones con 18 FDG (PET-SCAN).

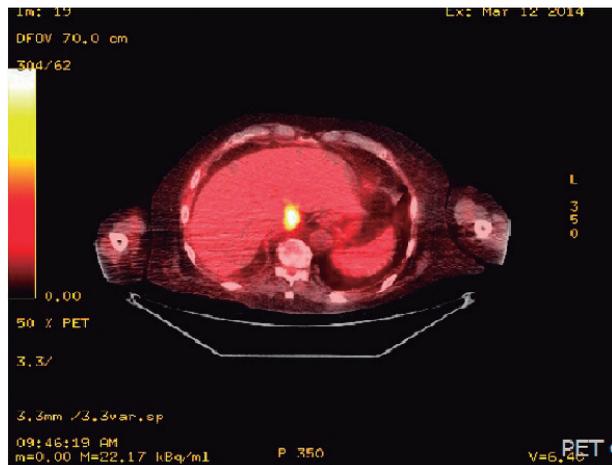
para infiltración por linfoma. Cortisol 195,9 nmol/l (valores normales 185-626 nmol/l), ecocardiograma con función sistólica global normal (fracción de eyección 66%), disfunción diastólica tipo I e insuficiencia tricuspídea leve.

Por sospecha de malignidad hematológica, se realiza biopsia de médula ósea sin evidencia de células anormales. El estudio de resonancia magnética de abdomen reporta masas suprarrenales sólidas, bilaterales, de 43 x 78 mm en glándula suprarrenal derecha y 59 x 30 mm en glándula izquierda. Se completa valoración con PET-SCAN, encontrando importante aumento de la captación en masas dependientes de ambas suprarrenales, de bordes bien definidos, con ganglios paraaórticos y paracavos con incremento de la captación, todo lo anterior sugestivo de malignidad (figura 1). Biopsia de masas suprarrenales reporta compromiso compatible con linfoma B difuso de célula grande con inmunofenotipo de las células B tumorales de CD20+, CD10(-), MUM-1(-), BCL2 y BCL6(-), el índice de proliferación celular medido con el KI67 es del 70% (figura 2). Con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande adrenal primario estado IIE e insuficiencia



Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 2. A. Hematoxilina eosina 20x, biopsia por aguja de glándula suprarrenal, en la que se observa compromiso por linfoma. B. Hematoxilina eosina 40x, compromiso difuso por células linfoides grandes. C. Estudio de inmunohistoquímica con CD20, 40x, se observa positividad para las células tumorales con el anticuerpo CD20 que confirma origen B de los linfocitos tumorales. D. Inmunohistoquímica 40x en la que se observa proliferación celular medida con el Ki-67 del 70%.



Fuente: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 3. Foco hipermetabólico en lóbulo caudado del hígado, consistente con patología maligna. Tomografía por emisión de positrones con 18 FDG (PET-SCAN).

adrenal. Se inicia manejo con quimioterapia esquema R-CNOP durante seis ciclos.

Se realiza evaluación intermedia después del tercer ciclo de quimioterapia en octubre 2012 con PET-SCAN que no muestra evidencia de compromiso adrenal o de otra localización. En marzo de 2014, el paciente consulta por cuadro de fiebre de una semana de evolución sin foco aparente y deterioro del estado general. Bajo la sospecha de recaída de linfoma se efectúa PET-SCAN, que evidencia foco hipermetabólico consistente con patología maligna en lóbulo caudado del hígado como único hallazgo (figura 3). Biopsia de médula ósea sin compromiso celular por linfoma. El paciente cursa con cuadro de deterioro del estado de conciencia y depresión respiratoria progresiva; fallece a los 20 meses del diagnóstico inicial.

Discusión

Los linfomas extranodales representan aproximadamente el 30% de los linfomas primarios. Sin embargo, el compromiso de órganos endocrinos es menos frecuente (3%), siendo la glándula tiroides el órgano más comúnmente afectado⁶ y con el linfoma B marginal siendo el subtipo más común entre estos.

Los linfomas primarios de glándula adrenal son entidades poco frecuentes, corresponden a menos del 1% de los linfomas no Hodgkin y al 3% de los linfomas extranodales primarios. Actualmente, existen menos de 200 casos reportados en la literatura mundial. Por lo general, se presentan en pacientes mayores de 60 años con una relación hombre a mujer de 1.8:1^{1,2}. Las publicaciones disponibles reportan compromiso

bilateral de las glándulas suprarrenales en el 75% de los casos^{1,2}, sin diferencia en la frecuencia en presentaciones unilaterales, con masas con tamaño de hasta 10 cm al momento del diagnóstico.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes son sintomáticos en el 70% de los casos^{1,3}. La insuficiencia suprarrenal y los síntomas B (fiebre de origen desconocido y diaforesis de predominio nocturno) son las manifestaciones más frecuentes, seguidas de astenia y adinamia^{2,5}. Otros signos son hiperpigmentación de la piel, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías. Pueden presentarse manifestaciones neurológicas en el 7% de los casos.

Al igual que los linfomas en general, la fisiopatología del linfoma adrenal primario no está totalmente esclarecida. Hoy en día, diferentes teorías buscan explicar el fenómeno característico del compromiso bilateral y simultáneo de este linfoma. En la teoría 'efecto de campo', la génesis tumoral es secundaria a modificaciones genéticas en un campo anatómico determinado, promoviendo la aparición de neoplasias en dicha localización^{8,9}. Esta teoría ha mostrado aplicabilidad en neoplasias de cabeza, cuello, pulmón y colon, entre otras. Sin embargo, en el caso de linfomas adrenales, no explica completamente su fisiopatología⁸. Otras teorías mencionan 'organotropismo' como causa final de la infiltración por linfocitos aberrantes de las glándulas suprarrenales, secundaria a la migración de células malignas generadas en otras localizaciones^{9,10}.

En la valoración paraclínica de estos pacientes, deben incluirse estudios imaginológicos, como la tomografía axial computarizada, para caracterizar las lesiones. Además, se recomienda la inclusión del PET-SCAN en el estudio de estos pacientes, con cinco objetivos principales: estadificación inicial de la lesión, dirigir la biopsia a la zona o lesión de mayor actividad metabólica, evaluar la respuesta temprana a la terapia, evaluación final luego de terminada la terapia y reestadificación de la recaída en caso de presentarse.

Así mismo, la avidéz con la que la lesión capta glucosa (FDG) está en relación con el grado de agresividad de la patología y el grado de desdiferenciación. Sin embargo, el PET-SCAN no permite diferenciar entre linfoma primario o secundario, ya que la captación solo depende del grado e histología del linfoma. Independiente de la imagen que se realice, el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia de la lesión, teniendo en

cuenta en el análisis previo al procedimiento estados hiperproductores de catecolaminas¹².

El tratamiento se ha basado en su inmunofenotipo. El esquema R-CHOP o los esquemas tipo CHOP, con una media de seis ciclos, son los tratamientos con mejores resultados. Lograr remisión completa con este esquema es factor de buen pronóstico y de supervivencia libre de enfermedad^{1,13}. En un estudio realizado por Kim *et al.* acerca del linfoma adrenal primario, se encontró una supervivencia total a dos años del 68% y una progresión libre de enfermedad del 51% en un total de 31 pacientes tratados con seis ciclos de quimioterapia con esquema R-CHOP³. Las tasas de remisión completa y parcial fueron del 55 y 32% de los pacientes, respectivamente³. La adrenalectomía previa a quimioterapia no ha demostrado beneficios al compararse con la administración de quimioterapia como primera y única medida terapéutica^{3,4}.

En cuanto al pronóstico, el índice pronóstico internacional IPI otorga dos puntos (edad mayor a 60 años y estado funcional mayor a 2) con un riesgo intermedio-bajo y una supervivencia a cinco años de aproximadamente el 50%. Sin embargo, la supervivencia del linfoma primario de glándula suprarrenal descrita en la literatura no es consistente con el pronóstico otorgado según el IPI, con una tasa de supervivencia menor y un desenlace desfavorable.

Otros factores que influyen en la evolución de este linfoma son el compromiso secundario del SNC, descrito en el 10% de los casos, causando un impacto negativo en estos pacientes^{1,17}. Los factores de riesgo para infiltración de SNC son niveles de LDH elevados y compromiso de sitios extranodales adicionales^{15,16}. Se debe entonces tener en cuenta la necesidad de quimioterapia intratecal complementaria en estos casos. Otro factor de mal pronóstico es la presencia de insuficiencia suprarrenal, cuya incidencia reportada en esta patología es cercana al 61%^{1,17}.

Finalmente, a pesar de las buenas tasas de remisión completa reportadas en la literatura, la supervivencia libre de enfermedad es corta y la probabilidad de recaída elevada⁴.

Conclusiones

El linfoma primario de glándula adrenal es una entidad poco frecuente entre los linfomas no Hodgkin, con una predominancia leve en hombres mayores de

60 años. La presentación clínica es variable, siendo bilateral y clínicamente sintomática en la mayoría de los casos. El subtipo más frecuente es el B difuso de célula grande y, aunque responde bien inicialmente al tratamiento, la tasa de recaída es alta y su pronóstico poco favorable. Reportamos un caso de linfoma adrenal bilateral primario asociado a insuficiencia suprarrenal en un paciente masculino mayor de 60 años, quien alcanzó remisión completa de la enfermedad posterior a tres ciclos de R-CHOP, que recae a los 20 meses de la fecha de diagnóstico inicial, con período de supervivencia comparable al descrito en la literatura mundial.

Referencias

1. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* 2013;92(12):1583-93.
2. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;58(2):130-6.
3. 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.
4. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4(3):154-60.
5. Wu HC, Shih LY, Chen TC, Chu SH, Tsai CC. A patient with bilateral primary adrenal lymphoma, presenting with fever of unknown origin and achieving long-term disease-free survival after resection and chemotherapy. *Ann Hematol* 1999;78(6):289-92.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29(1):252-60.
7. Kumar R, Xiu Y, Mavi A, El-Haddad G, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging in primary bilateral adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Clin Nucl Med* 2005;30(4):222-30.
8. Chai H, Brown RE. Field effect in cancer-an update. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(4):331-7.
9. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.
10. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E1.
11. Falchook FS, Allard JC. CT of primary adrenal lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(6):1048-50.
12. Moulton JS, Moulton JS. CT of the adrenal glands. *Semin Roentgenol* 1988;23(4):288-303.
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: WHO, IARC; 2008.
14. Carroll BA, Ta HN. The ultrasonic appearance of extranodal abdominal lymphoma. *Radiology* 1980;136(2):419-25.

15. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1258-66.
16. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18(1):149-57.
17. Hsu CW, Ho CL, Sheu WH, Harn HJ, Chao TY. Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal glands: report of a case and literature review. *Ann Hematol* 1999;78(3):151-4.
18. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt KK, Musack T. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma - a case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2008;13(5):221-8.
19. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1046-52.
20. Al-Fiar FZ, Pantalony D, Shepherd F. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;27(5-6):543-9.
21. Mozos A, Ye H, Chuang WY, Chu JS, Huang WT, Chen HK, 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(9):1210-7.