

Linfoma primario bilateral de adrenales: reporte de caso y revisión de criterios inmunohistoquímicos

Jairo Alonso Sierra Avendaño,* Helbert Leonel Núñez Pérez,** Laura Juliana Bonilla Tinoco,*** César Albeiro Puentes Muñoz,*** Ernesto García Ayala****

RESUMEN

El linfoma adrenal bilateral es una afección clínico-patológica linfoproliferativa extranodal rara, con menos de 100 casos reportados, que se correlaciona con un pronóstico malo. La insuficiencia suprarrenal es un hallazgo frecuente, se establece de acuerdo con el grado de infiltración. Los criterios inmunohistoquímicos son importantes para develar el adecuado diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico. Se comunica el caso de una paciente de 74 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad neurodegenerativa e hipertensión arterial, quien consultó al servicio de urgencias por síntope. Desarrolló un cuadro neumónico nosocomial, encefalopatía metabólica, insuficiencia multisistémica y falleció. En la autopsia médica-científica se encontraron: masas adrenales bilaterales aumentadas de tamaño y peso, edema generalizado, microtrombos en la circulación sistémica e infartos hipóxicos-isquémicos difusamente distribuidos en el encéfalo. Se realizaron ensayos de inmunohistoquímica con los marcadores CD3, CD10, CD20, MUM-1, Bcl-2, Bcl-6, Ki67 y ciclina D1, que revelaron un linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande con un fenotipo centrogerminal, una tasa de proliferación de 40% y microtrombos tumorales multiorgánicos distribuidos sistémicamente. El linfoma B difuso de célula grande afecta frecuentemente órganos del sistema retículo endotelial y la médula ósea, hallazgos ausentes en este caso, al igual que los criterios clínicos de insuficiencia suprarrenal a pesar del amplio daño del órgano. Los hallazgos difieren de los de trabajos anteriores en los cuales se ha reportado una elevada frecuencia de los fenotipos no centrogerminales. Se ratifica el uso de ocho marcadores inmunohistoquímicos para la orientación clínico-terapéutica y aproximación al pronóstico en los casos de linfoma extranodal.

Palabras clave: linfoma difuso de célula grande, inmunohistoquímica, centro germinal, neoplasia de glándulas adrenales.

ABSTRACT

Primary adrenal bilateral lymphoma is an uncommon extranodal lymphoproliferative clinico-pathological entity with less than 100 reported cases in the worldwide literature, related with a poor prognosis. Adrenal failure is a frequent finding, established according to the infiltration grade. Immunohistochemical criteria are important to figure out the suitable diagnosis, prognosis and therapeutic management. This paper reports the case of a female 74-year-old patient with antecedent of diabetes mellitus type 2, neurodegenerative disease and arterial hypertension, presents at the emergency department for syncpe. Then she developed nosocomial pneumonia, metabolic encephalopathy, and multiple system failure and then she died. In the medical-scientific autopsy were found: bilateral adrenal masses with increased weight and height, generalized edema, microthrombi into systemic circulation and hypoxic-ischemic encephalic infarctions with diffuse distribution. Immunohistochemical essays were done with the markers CD3, CD10, CD20, MUM-1, Bcl-2, Bcl-6, Ki67 and cycline D1, showing a diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma with a germinal center phenotype, a proliferation rate of 40% and tumoral microthrombi distributed systemically. Diffuse large B-cell lymphoma frequently impairs organs of the reticular endothelial system and bone marrow, both absent findings in this case just like the clinical criteria of adrenal insufficiency despite the wide impairment of adrenal tissue. The findings differ from previous studies which had reported a high frequency of non-germinal center B-cell phenotype. This work confirms to use eight immunohistochemical markers for the clinical/therapeutic orientation and the prognosis approaching in the cases of extranodal lymphoma.

Key words: diffuse large cell lymphoma, immunohistochemistry, germinal center, adrenal gland neoplasm.

* Estudiante de medicina, IV semestre, Área de Genética Clínica, Grupo de Genética Humana.

** Estudiante de medicina VI semestre, Grupo de Neurociencias y Comportamiento.

*** Estudiante de medicina VI semestre.

**** Médico patólogo, Profesor titular, Departamento de Patología. Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. JA Sierra Avendaño. Departamento de Patología, Edificio Eloy Valenzuela Piso 2, Facultad de Salud, Universidad

Industrial de Santander. Carrera 32 núm. 29-31, Quebradaseca, Bucaramanga, Colombia.

Correo electrónico: jairosierram@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sierra-Avendaño JA, Núñez-Pérez HL, Bonilla-Tinoco LJ, Puentes-Muñoz CA, García-Ayala E. Linfoma primario bilateral de adrenales: reporte de caso y revisión de criterios inmunohistoquímicos. Patología Rev Latinoam 2011;49(Supl. 1):S18-S25.

Las neoplasias adrenales primarias no son comunes y por ende su diagnóstico es complicado;¹ en consecuencia, cuando éstas se presentan, se piensa, en primera instancia, en metástasis de carcinomas primarios, especialmente de pulmón, mama, melanoma, tubo gastrointestinal y riñón, que pueden diseminarse con cierta frecuencia a las glándulas suprarrenales^{2,3} u otras endocrinopatías, como adenomas no funcionales, tumores inductores de hiperfunción y carcinomas adrenocorticales, los cuales requieren medición de sustancias como catecolaminas.^{4,5} A estas enfermedades se les suman los feocromocitomas. Todas las lesiones anteriormente descritas pueden acompañarse de cuadros clínicos que afectan la función endocrina, como síndrome de Cushing y enfermedad de Addison;^{6,7} infecciones como tuberculosis, paracoccidioidomicosis y otras deben incluirse en el protocolo del diagnóstico diferencial.⁴

Dentro del grupo de tumores primarios menos comunes que pueden afectar estos órganos están los linfomas no Hodgkin;⁸ estas neoplasias linfoproliferativas extranodales primarias específicamente en las glándulas suprarrenales son raras, con menos de 100 casos reportados en la bibliografía mundial,⁹ habitualmente bilaterales, afectan más a hombres que a mujeres,⁵ con una relación 2:1, y con una marcada prevalencia en edades avanzadas.¹⁰ Los linfomas adrenales primarios bilaterales son de estirpe B en cerca de 90% de los casos en contraste con un 10% de casos con inmunofenotipo T,^{5,6} la estirpe NK sólo se ha mencionado en tres oportunidades;^{11,12} más aún, el diagnóstico de esta enfermedad, en la mayoría de los casos, sólo se establece mediante estudios *post mortem*, situación que ha mejorado con el avance de las técnicas imagenológicas, inmunoensayos y de exploración quirúrgica.^{3,13}

Las técnicas de inmunohistoquímica constituyen una de las herramientas que contribuyen al diagnóstico definitivo de estas enfermedades, su realización eficiente, planificada y bien pensada puede aportar, inclusive, al pronóstico de los casos.¹⁴

Este trabajo describe los hallazgos de un estudio clínico-patológico obtenidos mediante autopsia de una mujer de 74 años, quien falleció a causa de un linfoma adrenal primario, enfermedad de la que no se tienen registros anteriores en este país. El estudio de este caso permite ratificar los protocolos de manejo clínicos y patológicos para este medio, en miras de incentivar el manejo temprano de neoplasias extranodales hasta ahora consideradas de desenlace fatal.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, caucásica, de 74 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad neurodegenerativa tipo Alzheimer, hipertensión arterial controlada e insuficiencia cardiaca congestiva, consultó al servicio de urgencias por pérdida progresiva del estado de conciencia y colapso. Al ingresar a la institución hospitalaria, se realizaron exámenes de laboratorio (Cuadro 1) y se instauró tratamiento contra neumonía nosocomial, encefalopatía metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e hipopotasemia.

Cuadro 1. Resultados de laboratorio medidos en sangre al ingreso hospitalario

Variable	Valor encontrado	Valor de referencia
Glucemia	143 mg/dL	70-100 mg/dL
Sodio sérico	150.1 mEq/L	136-148 mEq/L
Potasio sérico	3.48 mEq/L	3.5-5.3 mEq/L
Conteo de plaquetas	150,000 mm ³	150,000-450,000 mm ³
Conteo de glóbulos blancos	10,100	5,000-10,100
Neutrófilos	81%	40-75%
Linfocitos	14%	20-40%
Hemoglobina	8.9 g/dL	12-14 g/dL
Hematocrito	27.5%	37-45%
VCM	83 µm ³	80-96 µm ³
VSG a la media hora	42 mm/seg	0-10 mm/seg
VSG a la hora	55 mm/seg	0-20 mm/seg
Proteína C	+	
Nitrógeno sérico	36.1 mg/dL	5-25 mg/dL
Creatinina	0.69 mg/dL	0.8-1.4 mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	47 U/L	0-32 U/L

VSG: velocidad de sedimentación globular; VCM: volumen corposcular medio.

Durante su estancia en la institución desarrolló un cuadro neumónico nosocomial, encefalopatía severa, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central e insuficiencia multisistémica que finalmente la llevó a la muerte después de 12 días de hospitalización. Se autorizó y se practicó autopsia médica-científica durante la cual se obtuvieron los siguientes hallazgos relevantes: edema generalizado con ascitis y derrame pleural bilateral; glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño con peso

de 28 g en la derecha y 23 g en la izquierda que al corte mostraban lesión bilateral tumoral infiltrativa difusa, firme, blanco-amarillenta, la cual abarcaba 90% del parénquima adrenal y con rotura focal de la cápsula (Figura 1).

Desde el punto de vista microscópico, se reconoció una lesión tumoral maligna de origen hematolinfoide constituida por elementos celulares grandes, con núcleos redondeados e hiperclorámicos dispuestos en un patrón arquitectural predominantemente sólido, con rotura de la cápsula e infiltración de la grasa adyacente. No se visualizó diseminación tumoral en los sinusoides suprarrenales. Tampoco se observó daño neoplásico macroscópico ni microscópico de las cadenas ganglionares regionales o de órganos como el bazo, el hígado o la médula ósea, pero con trombos tumorales en la circulación sistémica, pulmonar y cerebral en vasos de pequeño y mediano calibre; así como marcada permeación vascular tumoral en vasos de pequeño calibre meníngeo, cerebral y tiroideo con infartos múltiples difusos secundarios en el encéfalo (Figura 2).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la neoplasia fue positiva para CD20, CD10, Bcl-2, MUM-1 y con un Ki-67 que mostró un alto índice de proliferación celular (40%). Se encontró negativa para CD3, Bcl-6

y ciclina D1. Igualmente fue negativa para queratinas, cromogranina y sinaptofisina.

Con los hallazgos macroscópicos y microscópicos anteriormente descritos se confirmó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande primario bilateral de glándulas suprarrenales, cuyo fenotipo corresponde a un linfoma centrogerminal.

DISCUSIÓN

El linfoma adrenal primario es un linfoma no Hodgkin de presentación extranodal constituido por células maduras (periféricas) de estirpe T- o B-, de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2001;¹⁵ menos de 1% de estas neoplasias son primarias de las glándulas suprarrenales.⁷ De este tipo de tumores se han reportado aproximadamente 100 casos en la bibliografía mundial,¹⁶ 4% de los mismos se descubren mediante la evaluación imagenológica usando la tomografía con contraste y 24% mediante estudios *post mortem*.^{17,18} El patrón de referencia para el diagnóstico de esta neoplasia es la punción y aspiración con aguja fina,^{16,19} con la que se logran óptimos resultados si se combina con las técnicas tomográficas.¹²

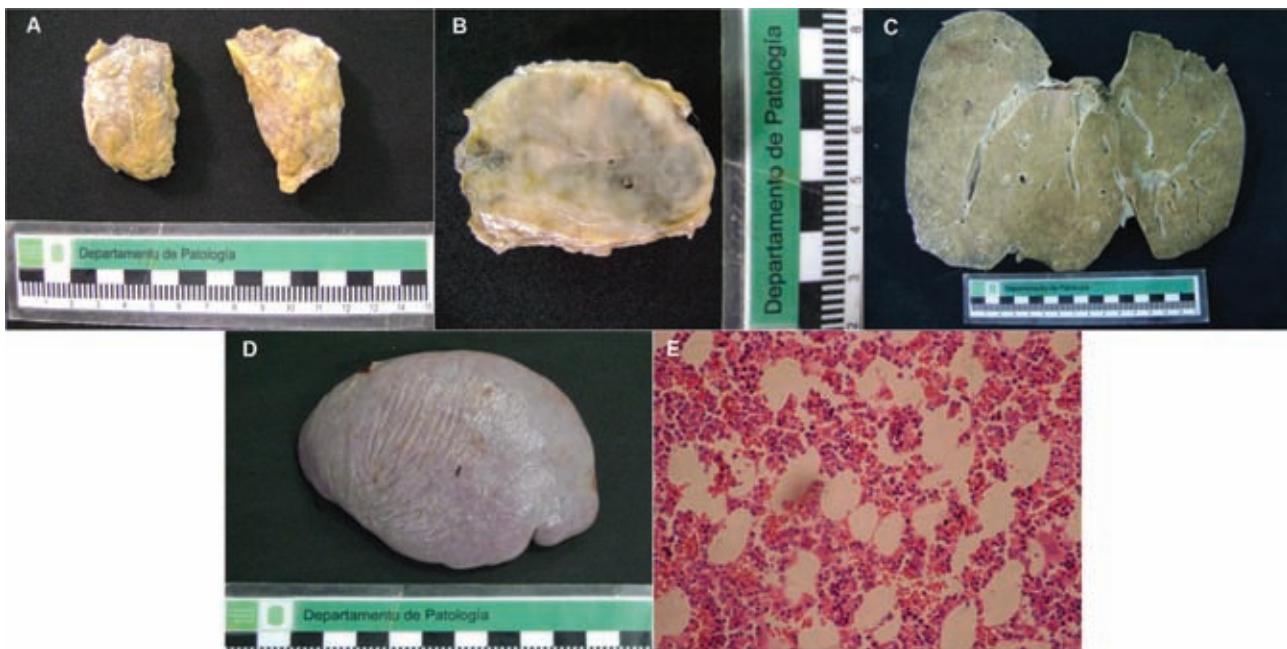


Figura 1. Principales hallazgos macroscópicos de la autopsia. **A y B.** Suprarrenales aumentadas de tamaño por lesión tumoral infiltrativa difusa. **C, D y E.** Hígado, bazo y médula ósea con ausencia de compromiso tumoral.

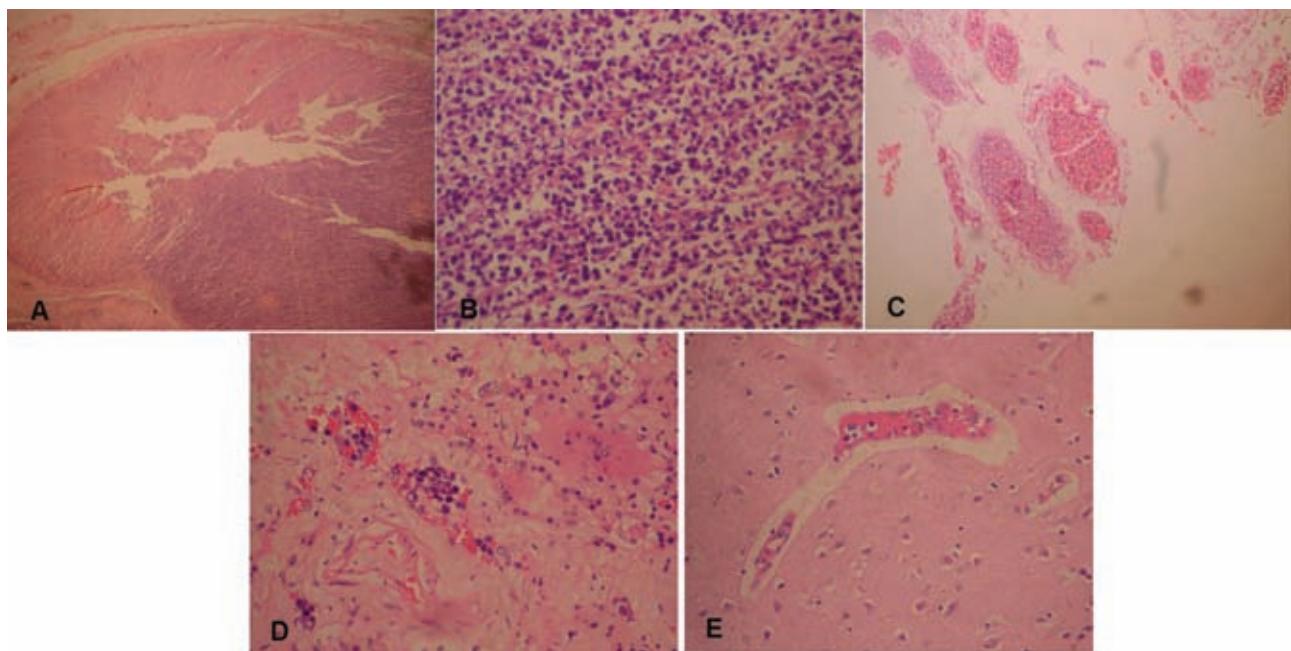


Figura 2. Principales hallazgos del estudio microscópico (H&E). **A** y **B**. El parénquima de la glándula suprarrenal se encuentra reemplazado casi en su totalidad por lesión tumoral maligna de origen hematolinfoide constituida por elementos celulares grandes. **C, D** y **E**. Microtrombos tumorales perirrenales, intratiroideos e intracerebrales, respectivamente.

Series de casos sitúan la prevalencia del linfoma adrenal primario bilateral en pacientes entre 27 y 87 años de edad,^{3,11,16,20-22} con predominio en pacientes mayores de 60 años, en concordancia con lo reportado, pero en su mayoría son hombres con una relación de 2:1; uno de los pacientes reportados por Singh y colaboradores, hombre de 27 años, fue diagnosticado por una linfadenopatía inguinal derecha. Contrario a lo que él afirma, el daño a múltiples sitios con ausencia de afectación ganglionar^{7,23} no es una presentación rara, como lo demuestran las demás series de casos, lo que se correlaciona con la paciente aquí reportada.

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por dolor de espalda, fiebre de origen desconocido e insuficiencia suprarrenal cuando ocurre un daño mayor a 90% del parénquima del órgano, como en este caso,²⁴ y que incluiría manifestaciones como hipoglucemia, hiponatremia y crisis addisoniana;^{6,7} el conjunto provoca un mal pronóstico y supervivencia no mayor a 16 meses.¹⁰ La bibliografía informa que entre 67 y 69% de los casos se manifiestan con insuficiencia del funcionamiento de este órgano,^{6,18} pero en esta paciente, a pesar de los hallazgos clínico-patológicos, no se evidenciaron estos criterios que apoyaran las afirma-

ciones de Mozos y col., quienes sitúan esta tasa en 50%, con lo cual dicha posibilidad clínica no sería tan común;²⁰ es más, Schreiber y col. proponen una incidencia de 30 a 50% y observan que en las series de casos se hallan signos compatibles con insuficiencia subclínica que sólo son detectados por los exámenes de laboratorio.¹⁶ Cuando la presentación es abrupta, con síntomas relacionados con el daño al sistema nervioso, tales como el deterioro en el estado de conciencia, el diagnóstico diferencial más aproximado puede ser un linfoma intravascular,²⁵⁻²⁷ neoplasia con un especial tropismo por estos órganos y los vasos de pequeño y mediano calibre cuya presentación puede cursar con agrandamiento de las adrenales.^{2,17}

Los protocolos de estudio inmunohistoquímico convencionales emplean un panel de anticuerpos que puede consistir en varios antígenos de superficie, tales como ALK, MUM1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD10, CD20, CD25, Bcl-2, Bcl-6, CD30, CD45, CD56, ciclinas D1 y D2, citoqueratinas AE1/AE3, CD79a, vimentina y Ki-67, entre otros.^{24,28-30} Los estudios de marcaje para linfomas de alto grado previamente reportados han usado un promedio de 17 marcadores, además de pruebas para la determina-

ción de aberraciones en el genoma mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o hibridación genómica comparativa (CGH), perfil de expresión genética con ADNC y detección de material del virus Epstein-Barr.¹²

El presente trabajo ratificó el uso de sólo ocho marcadores de estirpe hematolinfoide para llegar al diagnóstico y adecuada orientación clínico-terapéutica encauzados de la siguiente manera: en primer lugar, se correlacionan los datos clínicos, la epidemiología, el estudio macroscópico de los órganos y el examen microscópico, datos que aportan una importante aproximación al tipo de neoplasia, en este caso un linfoma extranodal, casos similares de masas adrenales bilaterales han resultado ser la mayor parte de las veces linfomas B difusos de célula grande.⁴ La determinación del linaje celular es el siguiente paso. Para ello, marcadores como CD3 y CD20 estimarán si corresponde a células T o B. Este caso se pudo catalogar como un linfoma B difuso de célula grande. Una vez determinada la estirpe celular de un linfoma B difuso de célula grande es posible obtener una aproximación precisa de la supervivencia y orientación clínico-terapéutica de estos casos con las inmunoperoxidases CD10, Bcl-2, Bcl-6 y MUM-1 dependiendo si el origen de las células corresponde al fenotipo centrogerminal o al de células B activadas (no centrogerminal).¹⁴ Existe un tercer subtipo de linfoma B difuso de célula grande que se ha descrito de acuerdo con la expresión de su perfil genético, el denominado linfoma mediastínico primario de células B, aunque los tres son histológicamente indistinguibles.³¹

Son variados los estudios que en la última década han ajustado los fenotipos del linfoma B difuso de célula grande a grupos de pronóstico. De acuerdo con el algoritmo propuesto por Hans y sus colaboradores, este linfoma es de origen centrogerminal al aplicar los antígenos CD10, Bcl-6 y MUM-1¹⁴ (Figura 3); este criterio obtenido mediante la inmunohistoquímica se asocia con un mal pronóstico de la enfermedad, pues considera únicamente 34% de supervivencia a cinco años.¹⁴

El anticuerpo para el oncogén del mieloma múltiple-1 (MUM-1) tiene como objetivo marcar las células que han expresado la vía apoptótica inducida por el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), por ello se asocia con un mal pronóstico. De forma similar, Bcl-2 se considera un marcador para definir el fenotipo no centrogerminal, éste posee una mejor asociación con el mal pronóstico en los casos de linfoma B difuso de célula grande.³²

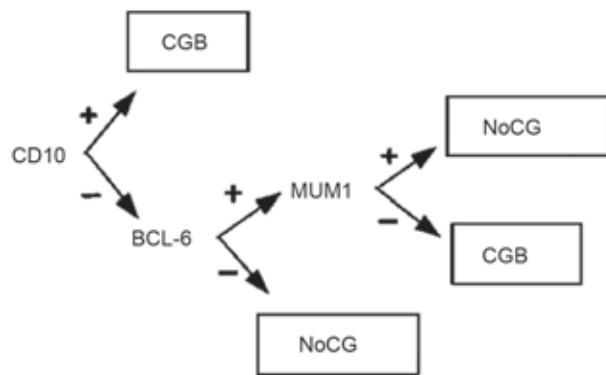


Figura 3. Algoritmo de Hans. Durante el estudio inmunohistoquímico de un linfoma difuso de célula B grande, la interpretación de tres antígenos de superficie puede determinar, según corresponda con el fenotipo centrogerminal o con el no centrogerminal, el pronóstico del caso y la orientación clínico-terapéutica.

Según el algoritmo de Hans, el linfoma B difuso de célula grande resulta ser de mejor pronóstico al poseer el fenotipo centrogerminal, como el de este caso, pero la paciente reportada tuvo un desenlace fatal, lo cual no corresponde con algunos de los planteamientos de Hans y colaboradores; la explicación a esto podría encontrarse en la expresión de otras moléculas. Recientemente, Balague y su grupo describieron la expresión del factor de transcripción Xbp-1 en células centrogerminales, lo cual se asoció con mal pronóstico y escasa respuesta al tratamiento.³³

La validación de las hipótesis de Hans y colaboradores fue hecha por Amen y su equipo, quienes postularon la existencia de un subgrupo de linfoma B difuso de célula grande centrogerminal con pronóstico desfavorable³⁴ (Figura 4). En su modelo, la ciclina D2 y Bcl-2 pueden ser usados como marcadores de mal pronóstico; este último positivo en la paciente. En consecuencia, los hallazgos en cuanto a la caracterización inmunohistoquímica y el pronóstico del presente caso se correlacionan con los de este último estudio. Es importante notar que los algoritmos de Hans y Amen ofrecen una perspectiva complementaria para los casos de linfoma B difuso de célula grande. Asimismo, en la serie de casos sobre linfomas adrenales primarios, evaluada por Mozos y su equipo, se observó un predominio del fenotipo no centrogerminal (8/9) y un correspondiente mal pronóstico;²⁰ este hecho, aunque contradice los hallazgos anteriormente descritos, da también un panorama de la variabilidad de la enfermedad y su presentación.

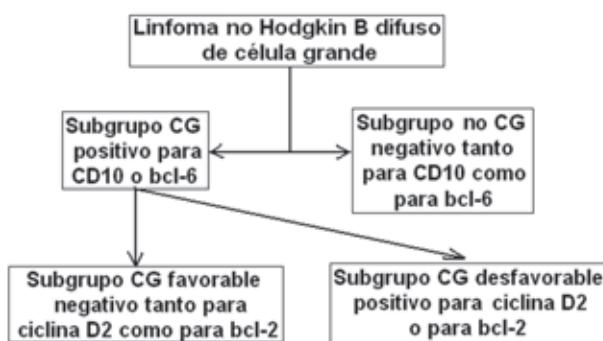


Figura 4. Algoritmo de Amen y colaboradores. La categorización de acuerdo con el pronóstico para el linfoma B difuso de célula grande puede hacerse, dentro del subgrupo centro germinal, de acuerdo con la expresión de las proteínas de superficie Bcl-2 y ciclina D2.

La difícil exploración de las glándulas suprarrenales o la rareza de estos casos podrían justificar las altas tasas de desenlaces fatales; es más, la mortalidad intrínseca del linfoma adrenal primario radica, sobre todo, en la exhibición de ciertos rearreglos genéticos, en especial Bcl-2, una proteína reguladora de la apoptosis cuya expresión está fuertemente asociada con un mal pronóstico³⁵ debido a la translocación 14;18 (q32;q21), lo cual se traduce en una inhibición del ciclo apoptótico, característica determinante para la transformación maligna de las células linfoides.³⁶ En un trabajo recientemente publicado, Masir y colaboradores proponen un modelo hipotético para la expresión inversa de Bcl-2 y Ki-67: las células linfoides neoplásicas pueden volverse transitoriamente negativas para Bcl-2 cuando se están dividiendo;³⁷ un Ki-67 $\geq 40\%$ indicaría una atenuación en patrón de expresión del Bcl-2 (Figura 5). La interpretación del marcador centrogerminal CD10 y su pronóstico es motivo de controversia, el modelo de Hans lo considera un indicio de buen pronóstico y fue así como se informó en este estudio, pero los trabajos del Grupo de Estudio de Linfoma del Adulto (GELA) en Francia concluyen, a partir de sus grandes series de casos estudiados con la técnica de microarreglo de tejido, que la expresión de CD10 no tiene influencia en la supervivencia de los casos de linfoma B difuso de célula grande.³⁸

Las distintas series también han encontrado una fuerte asociación entre linfomas agresivos y el virus de Epstein-Barr, especialmente en linfomas de estirpes T y NK.¹¹ La evidencia histológica de enfermedad orgánica como neuromonitis, hepatitis, hipoplasia de médula ósea, o uveítis³⁹

estuvo ausente en este caso. Su presencia en el linfoma B difuso de célula grande parece ser un vínculo exótico.

En general, las neoplasias linfoides de estirpe B son relativamente más comunes, constituyendo cerca de 50% de los linfomas extranodales,⁴⁰ esta proporción aumenta a 90% cuando ocurre afectación primaria de las glándulas suprarrenales, de los cuales 80% son linfoma B difuso de célula grande,⁴ es por esto que el tratamiento se enfoca en el modelo de este linfoma de alto grado. La quimioterapia es el tratamiento de primera elección;⁴¹ aunque faltan estudios más extensos, Lim y colaboradores reportaron que el tratamiento con rituximab en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) ha mostrado mejoría en el resultado clínico de pacientes con este tipo de neoplasias una vez que se ha proporcionado una adecuada terapia de reemplazo con glucocorticoides cuando se produce crisis adrenal.⁴² Recientemente se ha optado por la cirugía laparoscópica en tumores adrenales que superan los 6 cm de diámetro acompañándola de quimio/radioterapia y profilaxis para el sistema nervioso central.⁴¹ El manejo de las complicaciones sépticas puede mejorar el pronóstico.²¹

En conclusión, el linfoma adrenal primario debe incluirse dentro del protocolo de manejo al encontrar signos y síntomas como función adrenal subclínicamente alterada, pérdida progresiva del estado de conciencia, anormalidades en el hemograma y las mediciones séricas, empeoramiento multiorgánico a pesar del tratamiento de las complicaciones como hipoxia o sepsis.²¹ El manejo de los advenimientos asociados y la quimioterapia basada en rituximab y CHOP ha mostrado mejoría en pacientes con este tipo de neoplasias.

Las pruebas de inmunohistoquímica constituyen el bastión diagnóstico del linfoma B difuso de célula grande; su uso eficiente debe contemplar como mínimo los marcadores CD3, CD10, CD20, MUM-1, Bcl-2, Bcl-6, Ki67 y ciclina D1, los cuales contribuyen en el manejo y pronóstico de la enfermedad, sobre todo Bcl-2. Posteriores estudios de las neoplasias hematolinfoideas han de ser eficientes, sensibles y específicos con el fin de conseguir un diagnóstico preciso y una estimación de la supervivencia del paciente siguiendo estos modelos con base en criterios como los aquí presentados.

Agradecimientos

Por su colaboración en la realización y confirmación diagnóstica de pruebas inmunohistoquímicas a los patólogos

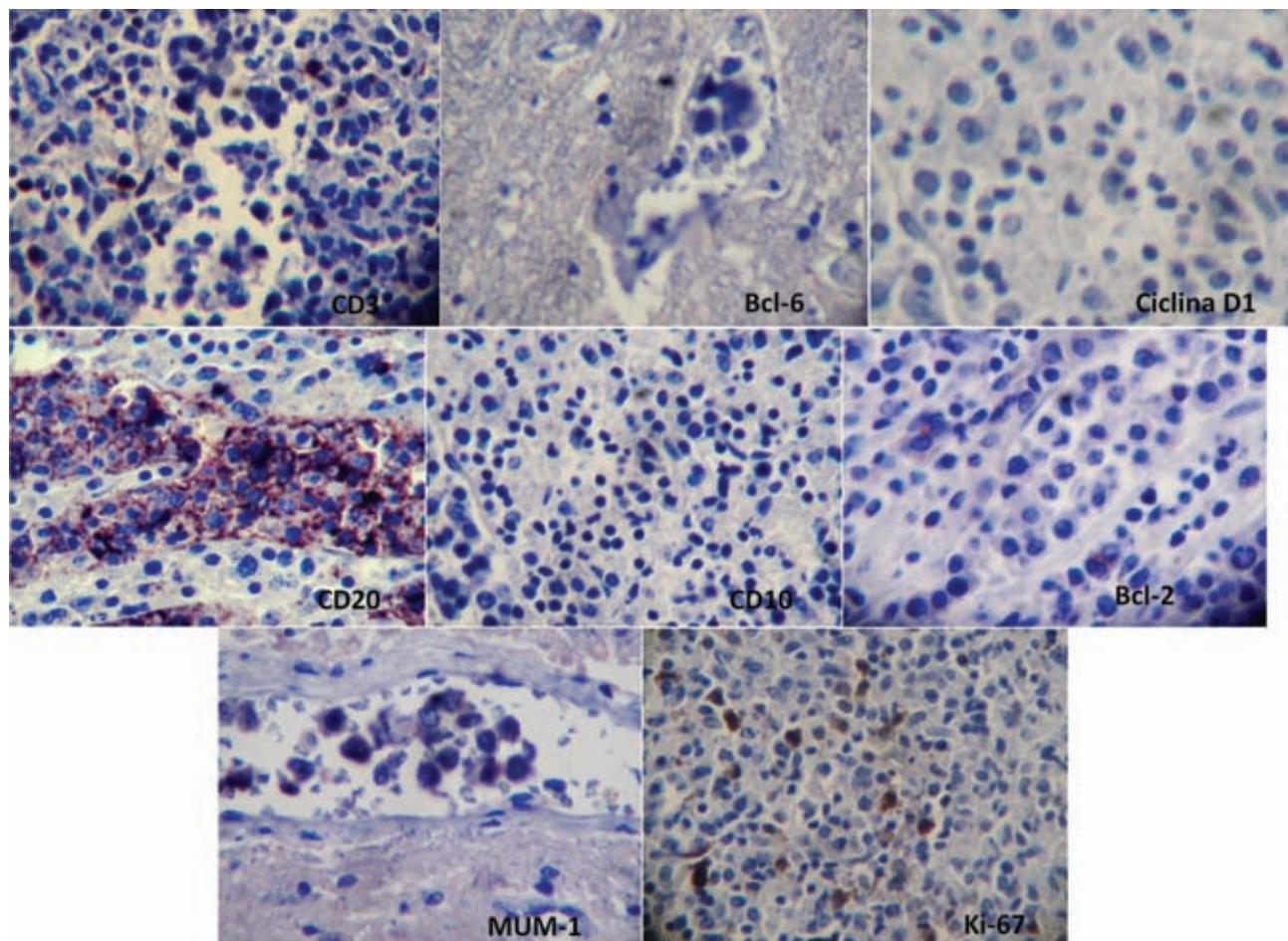


Figura 5. Resultado de las pruebas de inmunohistoquímica. La fila superior muestra los tres marcadores que resultaron negativos: CD3, Bcl-6 y ciclina D1. Los recuadros de la parte inferior muestran los marcadores positivos para este caso: CD20, CD10, Bcl-2, MUM-1 y el marcador de proliferación celular Ki-67 abarcando 40% de las células tumorales en ese campo.

Oscar Messa, Sandra Chinchilla y Katherine Sandoval, en el Instituto Cancerológico de Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. Alama Zaragoza MA, Robles Iniesta A, Roca Adelantado I, Sales Maicas MA, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma: an unusual presentation. *An Med Interna* 2002;19(10):524-526.
2. Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Onaka T, et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure. *Intern Med* 2003;42(7):609-614.
3. Salvatore JR, Ross RS. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999;34(1-2):111-117.
4. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 35-2000. An 82-year-old woman with bilateral adrenal masses and low-grade fever. *N Engl J Med* 2000;343(20):1477-1483.
5. Libe R, Giavoli C, Barbetta L, Dall'Asta C, et al. A primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma presenting as an incidental adrenal mass. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(3):140-144.
6. Mantzios G, Tsirigotis P, Veliou F, Boutsikakis I, et al. Primary adrenal lymphoma presenting as Addison's disease: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2004;83(7):460-463.
7. Singh D, Kumar L, Sharma A, Vijayaraghavan M, et al. Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: four cases and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):789-794.
8. Matsue K, Asada N, Takeuchi M, Yamakura M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol* 2008;80(3):236-244.
9. Nicolas M, Tissier S, Béot S, Laurent V, et al. What is your diagnosis? Primary adrenal lymphoma. *J Radiol* 2004;85(7-8):1081-1083.

10. May F, Bachor R, Hack M, Gottfried HW, Hautmann RE, et al. Primary adrenal nonHodgkin's lymphoma: long-term survival. *J Urol* 1998; 160(2): p. 487.
11. Thompson MA, Habra MA, Routbort MJ, Hoisinger FC, et al. Primary adrenal natural killer/T-cell nasal type lymphoma: first case report in adults. *Am J Hematol* 2007;82(4):299-303.
12. Dunning KK, Wudhikarn K, Safo AO, Holman CJ, et al. Adrenal extranodal NK/T-cell lymphoma diagnosed by fine-needle aspiration and cerebrospinal fluid cytology and immunophenotyping: a case report. *Diagn Cytopathol* 2009;37(9):686-695.
13. Baehring JM, Longtine J, Hochberg FH. A new approach to the diagnosis and treatment of intravascular lymphoma. *J Neurooncol* 2003;61(3):237-248.
14. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275-282.
15. Jakic-Razumovic J, Aurer I. The World Health Organization classification of lymphomas. *Croat Med J* 2002;43(5):527-534.
16. Schreiber CS, Sakon JR, Simiao FP, Tomarchio MP, et al. Primary adrenal lymphoma: a case series study. *Ann Hematol* 2008;87(10):859-861.
17. Askarian F, Xu D. Adrenal enlargement and insufficiency: a common presentation of intravascular large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2006;81(6):411-413.
18. Ellis RD, Read D. Bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency. *Postgrad Med J* 2000;76(898):508-509.
19. Hsu CW, Ho CL, Sheu MW, 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):151-154.
20. Mozo A, Ye H, Chuang WY, Chu JS, 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):1210-1217.
21. Edderai M, Nassar I, Jebbari A, Bouklata S, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma: a report of two cases. *J Radiol* 2009;90(7-8 Pt 1):832-835.
22. Wang J, Sun NC, Rensio R, Chuan CC, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;58(2):130-136.
23. Singh D, Sharma A, Mohanti BK, Thulkar S, et al. Multiple extranodal sites at presentation in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74(1):75-77.
24. Xu A, Xiaio X, Ye L, Hong B, Wang X. Primary adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):739-740.
25. Sips GJ, Amory CF, Delman BN, Kleinman GM, et al. Intravascular lymphomatosis of the brain in a patient with myelodysplastic syndrome. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):288-292.
26. Anghel G, Petrinato G, Severino A, Remotti D, et al. Intravascular B-cell lymphoma: report of two cases with different clinical presentation but rapid central nervous system involvement. *Leuk Lymphoma* 2003;44(8):1353-1359.
27. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004;127(2):173-183.
28. Gleason BC, Brinster NK, Granter SR, Pinkos GS, et al. Intravascular cytotoxic T-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2):290-294.
29. Rieger E, Soyer HP, Leboit PE, Metze D, et al. Reactive angioendotheliomatosis or intravascular histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic cell proliferation. *Br J Dermatol* 1999;140(3):497-504.
30. Nakamura S, Yatabe Y, Seto M. Cyclin D1 overexpression in malignant lymphomas. *Pathol Int* 1997;47(7):421-429.
31. Staudt LM, Dave S. The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. *Adv Immunol* 2005;87:163-208.
32. Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, van Krieken JH, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol* 2006;208(5):714-723.
33. Balague O, Mozo A, Martinez D, Hernandez L, et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress-associated transcription factor x box-binding protein-1 occurs in a subset of normal germinal-center B cells and in aggressive B-cell lymphomas with prognostic implications. *Am J Pathol* 2009;174(6):2337-2346.
34. Amen F, Hornastle D, Eiderfield K, Banham AH, et al. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal centre type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients. *Histopathology* 2007;51(1):70-79.
35. Biasoli I, Morais JC, Scheliga A, Milito CB, et al. CD10 and Bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index can identify subgroups of patients with diffuse large-cell lymphoma with very good or very poor prognoses. *Histopathology* 2005;46(3):328-333.
36. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;362(15):1417-1429.
37. Masir N, Jones M, Lee AM, Loff LK, et al. The expression of Bcl-2 by proliferating cells varies in different categories of B-cell lymphoma. *Histopathology* 2010;56(5):617-626.
38. Fabiani B, Delmer A, Lepage E, Guettler C, et al. CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. *Virchows Arch* 2004;445(6):545-551.
39. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343(7):481-492.
40. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 4):iv77-80.
41. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, et al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma--review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocr J* 2008;55(4):625-638.
42. Lim KH, Chiou TY, Lin CJ, Hsieh RK. Rituximab in the treatment of primary bilateral adrenal lymphoma with adrenal crisis. *Med Oncol* 2008;25(1):107-109.