

# Prikaz serije bolesnika s primarnim limfomom nadbubrežne žlijezde

---

**Sabljak, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:723416>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-05-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Sabljak**

**Prikaz serije bolesnika s primarnim limfomom  
nadbubrežne žlijezde**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tina Dušek

## KRATICE

ACTH – adrenokortikotropni hormon

ALT – alanin-aminotransferaza

AP – alkalna fosfataza

AST – aspartat-aminotransferaza

B-DLCL – B-cell diffuse large cell lymphoma

CNS – središnji živčani sustav

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma

E – eritrociti

EBV – Epstein-Barr virus

GGT – gama-glutamiltransferaza

HL – Hodgkinov limfom

NHL – ne-Hodgkinov limfom

L – leukociti

LDH – laktat dehidrogenaza

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija

NHL – ne-Hodgkinov limfom

PAL – primary adrenal lymphoma

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizirana tomografija

PHD – patohistološka dijagnoza

PTCL – peripheral T-cell lymphoma

SE – sedimentacija eritrocita

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Trc – trombociti

UZV – ultrazvuk

# Sadržaj

1	UVOD.....	1
1.1	Anatomija i fiziologija nadbubrežne žlijezde.....	1
1.2	Patologija nadbubrežne žlijezde .....	1
1.3	Limfom nadbubrežne žlijezde .....	3
2	CILJEVI RADA .....	5
3	PRIKAZ SLUČAJEVA .....	6
3.1	Prikaz slučaja 1 .....	6
3.2	Prikaz slučaja 2 .....	7
3.3	Prikaz slučaja 3 .....	8
3.4	Prikaz slučaja 4 .....	10
3.5	Prikaz slučaja 5 .....	11
4	MATERIJALI I METODE .....	14
4.1	Dizajn studije i ispitanici.....	14
4.2	Metode .....	14
5	RASPRAVA.....	15
5.1	Klinički profil .....	15
5.2	Karakteristike tumora .....	15
5.3	Diferencijalna dijagnoza .....	16
5.4	Liječenje.....	18
5.5	Preživljenje i prognoza .....	20

6	ZAKLJUČAK .....	21
7	ZAHVALA.....	22
8	LITERATURA.....	23
9	ŽIVOTOPIS.....	25

# SAŽETAK

Prikaz serije bolesnika s primarnim limfomom nadbubrežne žlijezde

Petra Sabljak

Primarni limfom nadbubrežne žlijezde je izuzetno rijedak tumor. Bez obzira na njegovu rijetku pojavnost bitno ga je uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu tumora nadbubrežne žlijezde.

Ispravna i što ranija dijagnoza je ključna radi pravovremeno započetog kemoterapijskog liječenja. Dosad je u liječenju PAL-a najprimjenjivanija kemoterapijska shema R-CHOP.

Neke od karakteristika PAL-a koje treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi tumora nadbubrežne žlijezde su: starija životna dob bolesnika, prisutnost B simptoma, povišena razina LDH u serumu, bilateralna lokalizacija, adrenalna insuficijencija te negativni

hormonskih testovi. Zbog svoje rijetke pojavnosti PAL često ne biva uvršten u diferencijalnu dijagnozu tumora nadbubrežne žlijezde te se liječenje započinje kirurškom resekcijom

tumora, što je terapija izbora za češće prisutne malignome nadbubrežne žlijezde, adrenalni karcinom i feokromocitom. U ovom radu je opisano 5 slučajeva bolesnika s primarnim limfomom nadbubrežne žlijezde. Klinička prezentacija, karakteristike tumora, tijek liječenja, prognoza i preživljenje bolesnika iz slučajeva uspoređeni su sa slučajevima iz literature.

Starost bolesnika pri dijagnozi je bila između 68 i 73 godine. Svi tumori su bili DLBCL podtipa. U jednom slučaju se radilo o bilateralno lokaliziranom tumoru uz prisutnu adrenalnu insuficijenciju, dok su je u 4 slučaja tumor bio unilateralne lokalizacije. Tri bolesnika su inicijalno liječena kirurškim zahvatom. Svim bolesnicima je tijekom liječenja ordinirana kemoterapija po CHOP i CHOP-u sličnim protokolima, međutim, samo je jedan bolesnik primio svih 6 ciklusa. Samo u jednog bolesnika je postignuta kompletna remisija bolesti.

Ključne riječi: primarni limfom nadbubrežne žlijezde, DLBCL, adrenalna insuficijencija



## SUMMARY

Case series of patients with primary adrenal lymphoma

Petra Sabljak

Primary adrenal lymphoma is an extremely rare tumor. Regardless of its rare incidence, it is important to include PAL as a differential diagnosis of adrenal gland tumor. Correct and early diagnosis is essential for timely chemotherapeutic treatment. Nowadays, the most commonly used treatment of PAL is R-CHOP chemotherapy regimen. Some characteristics of PAL that should be considered in differential diagnosis are: elderly patients, presence of B symptoms, elevated LDH in serum, bilateral localization, adrenal insufficiency and negative hormonal tests. Because of its rare incidence PAL is often omitted from differential diagnosis of adrenal gland tumors and the primary treatment is often surgical resection, therapy of choice for the most common adrenal gland malignancy, adrenal carcinoma and pheochromocytoma. In this paper five cases of PAL were presented. Clinical presentation, tumor characteristics, course of treatment, survival and prognosis in these cases were compared with literature. Age of patients at diagnosis was between 69 and 73. All tumors were DLBCL subtype. One patient had bilaterally localized tumor with adrenal insufficiency, while in 4 other cases tumors were unilateral. Three patients were initially treated surgically. To all patients CHOP or CHOP-like chemotherapy regimens were initiated, but only one patient received all 6 cycles. Complete remission was achieved in only one patient.

Key words: primary adrenal lymphoma, adrenal insufficiency, DLBCL

# 1 UVOD

## 1.1 Anatomija i fiziologija nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežne žlijezde su endokrine žlijezde smještene retroperitonealno na gornjim polovima bubrega. Građene su od kore i srži. Srž čini 20% volumena žlijezde i funkcionalno je povezana sa simpatičkim živčanim sustavom na čiji podražaj luči adrenalin i noradrenalin. Kora nadbubrežne žlijezde se sastoji od tri zone: zona glomerulosa, zona fasciculata te zona reticularis. U njima se odvija sinteza mineralokortikoida, glukokortikoida te manje količine androgena. Najveći dio glukokortikoidne aktivnosti dolazi od kortizola, dok najveći dio mineralokortikoidne aktivnosti osigurava aldosteron. Mineralokortikoidi djeluju na koncentraciju elektrolita u izvanstaničnoj tekućini, a preko njih i na količinu izvanstanične tekućine te krvni tlak. Glukokortikoidi imaju bitnu ulogu u metabolizmu hranjivih tvari i odgovoru organizma na stresni podražaj. Androgeni imaju učinke poput muškog spolnog hormona testosterona. Lučenje hormona nadbubrežne žlijezde regulirano je brojnim mehanizmima, a najvećim dijelom putem ACTH, hormona adenohipofize. On stimulira zonu fasciculatu i reticularis na lučenje glukokortikoida i androgena. Lučenje mineralokortikoida regulirano je putem angiotenzina II te razine kalija u krvi. (1,2)

## 1.2 Patologija nadbubrežne žlijezde

Bolesti nadbubrežne žlijezde mogu se očitovati hiperfunkcijom ili hipofunkcijom kore te hiperfunkcijom srži nadbubrežne žlijezde. Hiperfunkcija kore nadbubrežne žlijezde može biti uzrokovana primarnom bolesti nadbubrežne žlijezde poput hiperplazije ili tumora, ili može biti sekundarna, uzrokovana stimulacijom izvana. Razaranje kore uzrokovano upalnim, cirkulacijskim i neoplastičnim procesima te bolesti hipofize koje rezultiraju smanjenom sekrecijom ACTH mogu dovesti do hipofunkcije kore. Najznačajnija patologija srži

nadbubrežne žlijezde su tumori koji se mogu očitovati pojačanom produkcijom hormona ili invazivnim i razornim djelovanjem.

Osim tumora postoje brojni uzroci koji čine radiološki vidljive promjene na nadbubrežnoj žlijezdi te dovode do eventualne promjene hormonskog statusa bolesnika. Oni se mogu podijeliti na benigne ili maligne. U benigne lezije ubrajamo adenome, feokromocitome (u 10% slučajeva maligni) (2), ganglioneurinome, hiperplazije, krvarenja, mijelolipome, cistične limfangiome, hemangiome, ciste i teratome (3). Maligne lezije koje možemo naći u nadbubrežnoj žlijezdi su adenokarcinomi, feokromocitomi, neuroblastomi (primarno se javljaju u djece < 5 godina), limfomi i metastaze (3). Tumorske tvorbe u nadbubrežnoj žlijezdi mogu biti hormonski aktivne te dovesti do povišenih razina hormona u krvi te kliničkih sindroma poput Cushingovog (hiperkortizolizam) i Connovog (primarni hiperaldosteronizam), mogu imati razarajuće djelovanje i dovesti do niskih razina hormona i adrenalne insuficijencije ili pak uopće ne utjecati na hormonski status bolesnika.

Procesi koji razaraju koru nadbubrežne žlijezde klinički se mogu očitovati kroničnom adrenalnom insuficijencijom ako je razoreno više od 90% žljezdanog tkiva kore. Primarna kronična insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde još se naziva i Addisonova bolest. Većina slučajeva je uzrokovana autoimunom upalom nadbubrežne žlijezde, dok je manji dio uzrokovan infektivnim ili tumorskim procesima, od kojih su najčešći metastatski karcinomi. Bolesnici s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde kao posljedicu manjka mineralokortikoidne i glukokortikoidne aktivnosti imaju simptome i znakove poput slabosti, umora, hipotenzije, gubitka tjelesne mase, hipoglikemije, mučnine, povraćanja, proljeva, bolova u trbuhu, mišićne slabosti i amenoreje. Javlja se i hiperpigmentacija kože i sluznica koja nastaje zbog melanotropnog djelovanja ACTH koji se, kao rezultat negativne povratne sprege, u krvi nalazi u povećanim količinama. Prvi simptomi se najčešće uoče nakon traume ili uslijed metaboličkog stresa. Organizam u stresu ima potrebu za većim razinama kortizola u krvi, a kako ih insuficijentna nadbubrežna žlijezda ne može proizvesti, dolazi do razvoja životno

ugrožavajućeg stanja, adisonске krize. Kod bolesnika dolazi do hipoglikemije, hipotenzije i hiperkalemije koje zahtijevaju hitno medicinsko liječenje. (1, 2)

### **1.3 Limfom nadbubrežne žlijezde**

Limfomi su maligni tumori limfatičnih stanica. S obzirom na količinu i tip tumorskih stanica dijele se na Hodgkinove i ne-Hodgkinove. NHL su građeni gotovo isključivo od tumorskih stanica, dok kod HL svega mali postotak stanica čine tumorske stanice, a ostatak tumorskog tkiva čini polimorfni upalni infiltrat. Osim toga postoje i značajne kliničke razlike između navedenih tipova. Limfomi mogu imati ishodište u limfnom čvoru (nodalni limfomi) ili u limfatičnom tkivu drugih organa (ekstranodalni limfomi) (2). Ekstranodalni limfomi čine otprilike 25% svih limfoma, dok je 3% svih ekstranodalnih limfoma lokalizirano u endokrinom sustavu (5). Najčešća lokalizacija limfoma u endokrinom sustavu je štitnjača (4). Primarni limfomi nadbubrežne žlijezde su izrazito rijetki i čine oko 1% svih slučajeva NHL-a. Pod primarnim limfomom nadbubrežne žlijezde danas se uglavnom smatra histološki dokazan limfom koji zahvaća jednu ili obje nadbubrežne žlijezde bez povijesti postojanja limfoma druge lokalizacije, a ako postoji zahvaćanje limfnih čvorova ili drugih organa, zahvaćanje nadbubrežne žlijezde mora biti dominantno (4). Međutim, definiranje primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde među autorima nije u potpunosti usklađeno. Dosad je opisano nešto manje od 200 slučajeva primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde. Većina slučajeva je zabilježena na području Azije (4). Zanimljivo je kako u parenhimu nadbubrežne žlijezde nema limfnih žila već se one nalaze samo subserozno i unutar kapsule. Etiologija primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde zasad je još uvijek nejasna, ali se pretpostavlja kako Epstein-Barr virus ima određenu ulogu u patogenezi (4,5). Tome u prilog govori kako više od 50% bolesnika s primarnim limfomom nadbubrežne žlijezde ima pozitivna protutijela na EBV (4). Dosad je opisan samo jedan slučaj primarnog Hodgkinova limfoma nadbubrežne žlijezde, dok su svi ostali slučajevi bili ne-Hodgkinovi limfomi. Najčešći podtipovi NHL u nadbubrežnoj

Žlijezdi su difuzni B-velikostanični limfom (78%) i periferni T-stanični limfom (7%) (4). PAL se nešto češće javlja u muškaraca uz omjer pojavnosti između muškaraca i žena je 1,8:1 (4). Srednja dob pri dijagnozi je 62 godine (4). Javlja se bilateralno u 75% slučajeva, a kod unilateralne lokalizacije zahvaćenost lijeve i desne žlijezde je podjednaka (4). Pacijenti se prezentiraju sa simptomima abdominalne boli, umora, slabosti te B simptomima (tjelesna temperatura veća od 38 °C, gubitak tjelesne mase najmanje 10% tijekom 6 mjeseci, noćno znojenje), koji se često javljaju kod Hodgkinovih i ne-Hodgkinovih limfoma. Simptomi su posljedica metaboličke aktivnosti tumora ili učinka mase. Bilateralna lokalizacija tumora može dovesti do adrenalne insuficijencije čiji su simptomi navedeni ranije. Jasnih smjernica za liječenje PAL-a još uvijek nema. Trenutne terapijske opcije su uglavnom temeljene na ishodima liječenja slučajeva opisanih u literaturi (4,5). Najčešće je primjenjivana kemoterapija po shemi CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon). Dodavanje rituximaba, monoklalnog protutijela usmjerenog na CD20, poboljšava preživljenje (4,5).

## 2 CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je prikaz serije pet bolesnika s rijetkom dijagnozom primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od 2012. do 2016. te usporedba kliničke slike, načina liječenja te preživljenja s dostupnim podacima iz MEDLINE bibliografske baze podataka.

## 3 PRIKAZ SLUČAJEVA

### 3.1 Prikaz slučaja 1

Pacijent star 78 godina premješten iz Klinike za infektivne bolesti radi bolova u abdomenu. Pacijent je od rođenja bio psihoorganski promijenjen te imao skrbnika. Heteroanamnestički nisu pronađene osobitosti u osobnoj anamnezi pacijenta. Unazad mjesec dana pacijent je bio visoko febrilan ( $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) gotovo svakodnevno zbog čega je hospitaliziran u Klinici za infektivne bolesti pod radnom dijagnozom adenoviroze. Zbog bolova u abdomenu prebačen je u KBC Zagreb. Kliničkim pregledom je utvrđena lagana bolnost pri palpaciji abdomena. U laboratorijskim nalazima sedimentacija je bila povišena 60 mm/h (referentne vrijednosti 3 - 23 mm/h), LDH je bilo 487 U/L (referentne vrijednosti:  $< 241\text{ U/L}$ ), AST blago povišen 56 U/L (referentne vrijednosti: 11 – 38 U/L), a ALT 53 U/L (referentne vrijednosti: 12 – 48 U/L). Učinjen mu je MSCT abdomena koji je pokazao u loži lijeve nadbubrežne žlijezde solidni ekspanzivni proces dimenzija 7,3 x 5,8 cm uz uvećane abdominalne limfne čvorove promjera do 2 cm. U VII. segmentu jetre uočena je hipodenzna žarišna lezija promjera do 1,4 cm. S obzirom na mirne upalne parametre i negativne kulture iz mikrobioloških uzoraka, perzistirajući febrilitet je shvaćen kao dio paraneoplastičkog sindroma. Vrijednosti metanefrina i normetanefrina u urinu su bile unutar granica normale. ACTH je bio unutar granica normale. U prekonocnom deksametazonskom testu postignuta je granična supresija kortizola (kortizol = 120 nmol/L). Učinjena je citološka punkcija ekspanzivnog procesa kojom su pronađene maligne stanice. Pacijent je podvrgnut kirurškom liječenju. Zbog regionalne limfadenopatije laparoskopski pristup nije bio moguć te je učinjena laparotomijska adrenalektomija s resekcijom tumorskog procesa u cijelosti i uzimanjem uzorka za patohistološku analizu. PHD nalaz je pokazao da se radi o difuznom velikostaničnom non-Hodgkin limfomu B imunofenotipa (B-DLCL) s visokim proliferacijskim indeksom (Ki-67 = 80 %). Imunohistokemijski tumorske stanice su bile CD20+, Bcl6+, CD10-, MUM1+, CD5-, CD3-. Tumor je bio klinički stadij IA. Postoperativni tijek se komplicirao bilateralnom pneumonijom,

infekcijom rane te sepsom. Zbog lošeg stanja pacijenta i potpunog operativnog odstranjenja tumora donesena je odluka o poštudnom terapijskom pristupu bez adjuvantne kemoterapije. Mjeseca dana nakon operacije pacijent se prima putem hitne službe radi febriliteta. Učinjenom obradom pronađeni su visoki upalni parametri (CRP = 122.54 mg/L, referentne vrijednosti: < 5 mg/L) te je MSCT-om uočena kolekcija perirenalno lijevo, suspektna na apsces. Učinjena je eksplorativna laparotomija te evakuacija apscesa. Pacijent se oporavio te je otpušten kući. Četiri mjeseca nakon zadnje hospitalizacije pacijent se ponovno prima zbog febriliteta koji traju zadnja dva tjedna. Uvedena je empirijska antibiotska terapija, međutim, ne dolazi do poboljšanja stanja. Učinjen je MSCT abdomena koji pokazuje inhomogenu gustu kolekciju veličine 13 x 5.5 cm suspektnu na retroperitonealni apsces. CRP je bio 115 mg/L, vrijednosti LDH su bile povišene (348 U/L). Uvedena je antibiotska terapija te je indiciran hitni operativni zahvat radi evakuacije apscesa, međutim, prilikom otvaranja peritoneuma ne pronalazi se apsces već cistično-solidna tvorba te se uzima uzorak za PHD analizu. Analizom uzorka se pronalazi samo normalno tkivo bubrega. S obzirom na povišene vrijednosti LDH te suspektan recidiv bolesti, kod pacijenta se započinje liječenje imunokemoterapijom po R-CEOP protokolu (rituximab, ciklofosamid, etopozid, vinkristin, prednizolon). Pacijent na prvi ciklus kemoterapije razvija aplaziju koštane srži koja je liječena koncentratima trombocita i eritrocita. Liječenje se dodatno komplicira razvojem febriliteta na što se uvodi antibiotska terapija širokog spektra. Usprkos liječenju, stanje se pogoršava te pacijent umire. Preživljenje nakon postavljanja dijagnoze PHD analizom je bilo 6 mjeseci.

### **3.2 Prikaz slučaja 2**

Pacijent star 68 godina upućen iz županijske bolnice zbog ekspanzivne tvorbe nađene MSCT-om. Pacijent se žalio na bolove pod desnim rebrenim lukom i gubitak težine od 10-ak kilograma u zadnjih sedam mjeseci. U osobnoj anamnezi je bilo značajno da je pacijent kardiološki bolesnik s ugrađena tri stenta, a prije pet godina je operirao makroadenom



hipofize te je radi panhipopituitarizma uzimao supstitucijsku terapiju. Kliničkim pregledom jetra i slezena su bile uredne veličine. Laboratorijski nalaz ukazivao je na jetrenu leziju (AST = 65 U/L, ALT = 71 U/L, GGT = 206 U/L), normocitnu anemiju (Hb = 118 g/L) i trombocitopeniju (Trc =  $126 \times 10^9/L$ ). Vrijednost LDH je bila povišena 468 U/L (referentne vrijednosti: < 241 U/L), AP je bila 286 U/L (referentne vrijednosti: < 142 U/L). SE je bila 80 mm/h. MSCT-om je potvrđeno postojanje ekspanzivne tvorbe dimenzija 9 x 7 x 8 cm na desnoj nadbubrežnoj žlijezdi, koeficijenta apsorpcije 30 HU, bez navedene limfadenopatije u nalazu. Također su nađene povišene vrijednosti normetanefrina u urinu, 7,7 umol/dU (referentne vrijednosti: < 1,95), što je upućivalo na moguće postojanje feokromocitoma. Učinjena je desnostrana adrenalektomija s uzimanjem materijala za PHD analizu. Nalazom PHD analize ustanovljeno je da se radi o difuznom velikostaničnom non-Hodgkin limfomu B imunofenotipa (B-DLCL) s visokim proliferacijskim indeksom (Ki-67 > 90 %). Imunohistokemijski tumor je bio CD20+, Bcl2+, Bcl6+, CD10-, MUM1+, CD5-, CD3-, TdT-. Postoperativnim MSCT-om vidjelo se suspektno zahvaćanje gornjeg desnog pola bubrega te donje šuplje vene, što je tumor klasificiralo u stadij IVB. S obzirom na dob pacijenta i karakteristike tumora započelo se s kemoterapijom po shemi EPOCH. Pacijent je primio prvi ciklus kemoterapije te intratekalnu profilaksu metotreksatom, što je dobro podnio te je otpušten kući, uz planiranu skoriju primjenu rituximaba. Nakon mjesec dana pacijent je preminuo u vanjskoj ustanovi. Uzrok smrti nije naveden u nalazima. Smrt je nastupila mjesec i pol dana nakon postavljanja dijagnoze PDH analizom.

### **3.3 Prikaz slučaja 3**

Pacijentica stara 70 godina, premještena iz inozemne bolnice radi suspektnog tumora nadbubrežne žlijezde. Radi bolova u abdomenu u ordinaciji obiteljske medicine joj je učinjen UZV pregled abdomena te je ustanovljena tumorska tvorba u području lijeve nadbubrežne žlijezde. Postojanje tumora je potvrđeno CT-om te je bolesnica je upućena u KBC Zagreb

radi kirurškog liječenja. Pacijentica se žalila na bolove pod lijevim rebrenim lukom, mučninu i slabost. Nije gubila na težiti niti bila febrilna. Prije više od dvadeset godina podvrgnuta je histerektomiji s desnostranom adnektomijom. Pri primitku u KBC Zagreb je bila respiratorno insuficijentna te je ehokardiografski utvrđen perikardijalni i lijevostrani pleuralni izljev. CT-om je ustanovljena pneumonija te potvrđeno prisustvo tumorske tvorbe lijeve nadbubrežne žlijezde veličine 15,5 x 11 cm, strukture nehomogenog solidnog tkiva uz uvećane limfne čvorove medijastinalno i periaortalno do 1,5 cm. Laboratorijski je utvrđena povišena razina LDH od 720 U/L. Pleuralni izljev je punktiran te je sadržaj poslan na mikrobiološku i citološku analizu. Mikrobiološki uzorak je bio sterilan, a citomorfološki i imunocitokemijski je upućivao na velikostanični CD20 pozitivni limfom. Rađena je biopsija kosti čiji je nalaz bio uredan. Učinjena je i ultrazvukom navođena biopsija tumorske tvorbe. Trucut biopsija nije bila moguća te je uzet uzorak kolikviranog tkiva. Nalaz je odgovarao difuznom velikostaničnom limfomu B imunofenotipa. Imunohistokemijski tkivo je bilo CD20+, Bcl2+, Bcl6+, CD10-, MUM1+, CD5-, CD3-, MYC+, CylinD1-. Tumor je bio non GC-podtip. Proliferacijski indeks Ki-67 je bio oko 90 %. Učinjena je i biopsija naknadno nađenog povećanog limfnog čvora u području mekih tkiva medijalne strane lijeve potkoljenice koja je ukazala citomorfološki na postojanje NHL. Tijekom boravka u bolnici izljev je evakuiran u više navrata iz lijeve i desne strane prsišta. Nakon posljednje evakuacije pleuralnog izljeva dolazi do kliničkog poboljšanja te pacijentica prima prvi ciklus kemoterapije po protokolu CHOP koju inicijalno dobro podnese. Međutim, pred kraj dana razvija respiratornu insuficijenciju, postaje hipotenzivna te unatoč svim poduzetim mjerama umire u šoku u sklopu multiorganskog zatajenja. Preživljenje nakon postavljanja dijagnoze PHD analizom je bilo 1 tjedan.

### 3.4 Prikaz slučaja 4

Pacijentica stara 71 godinu primljena na Zavod za endokrinologiju radi obrade bilateralnih tvorbi nadbubrežne žlijezde. Bolesnica se javila na hitni prijem radi difuznih bolova u abdomenu koji bi se intenzivirali nakon jela. Prije dvije godine je operirala ingvinalnu herniju. U zadnja dva mjeseca osjećala je slabost, umor, svrbež kože, gubitak apetita te je izgubila 7 kg, a u zadnje dvije godine 14 kg. Zadnjih godinu dana ima neredovite stolice. Zadnjih 10 dana izrazito se znojila noću. Fizikalnim pregledom uočena je žućkasto-smeđa boja kože. Palpacijom je pronađen povećan limfni čvor lijevo ingvinalno veličine 2 x 1 cm te jedan u desnoj aksili veličine oko 2 cm. Laboratorijskom analizom krvi je pronađena pancitopenija  $L = 2,74 \times 10^9/L$  (referentne vrijednosti:  $3,4 - 9,7 \times 10^9/L$ ),  $E = 3,61 \times 10^{12}/L$  (referentne vrijednosti:  $3,86 - 5,08 \times 10^{12}/L$ ),  $Trc = 114 \times 10^9/L$  (referentne vrijednosti:  $158 - 424 \times 10^9/L$ ). Učinjen je UZV pregled abdomena, a kasnije i MSCT abdomena koji je pokazao ekspanzivni, oštro ograničeni proces na obje nadbubrežne žlijezde, dimenzija desno 8,6 x 5,8 cm i lijevo 6,5 x 5,5 cm te uvećane limfne čvorove paravertebralno, ingvinalno i desno aksilarno. Vrijednost LDH je bila 376 U/L. Učinjena je punkcija koštane srži koja je pokazala normalnu hematopoezu. Nalazima hormona je ustanovljena insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde. ACTH je bio 49 pmol/L (referentne vrijednosti: 1,6 – 13,9 pmol/L). U Synachtenskom testu zabilježen je maksimalni porast kortizola do 312 nmol/L, što je sukladno adrenokortikalnoj insuficijenciji. Pacijentici je uvedena nadomjesna terapija hidrokortizonom i fludrokortizonom. Pod kontrolom UZV-a učinjena je core biopsija pronađenog uvećanog ingvinalnog limfnog čvora koja je pokazala da se radi o velikostaničnom non-Hodgkin limfomu B imunofenotipa s visokim proliferacijskim indeksom (Ki-67 > 90%). Imunohistokemijski tumor je bio CD20+, Bcl6+, CD10-, MUM1-, CD5+, CD3-, Cylind1-, CD23-, LEF1-. Započeta je kemoterapija. Pacijentica je primila dva ciklusa kemoterapije po CHOP protokolu uz dodatak rituximaba u drugom ciklusu te intratekalno metotreksat, kao profilaksu širenja limfoma u CNS. Nakon oba ciklusa je bila hospitalizirana radi neutropenične vrućice koja je uspješno liječena antibiotskom terapijom. Primanje trećeg ciklusa kemoterapije je odgođeno zbog lošeg općeg

stanja bolesnice. Pacijentica je brzo ponovno hospitalizirana zbog febriliteta. Hemokultura i urinokultura su bile pozitivne na Enterobacter. Pacijentica je postala afebrilna na ciljanu antibiotsku terapiju, međutim, dolazi do pogoršanja općeg stanja, poremećaja elektrolita u sklopu adrenalne insuficijencije te progresivnog gubitka svijesti. Unatoč poduzetim mjerama liječenja pacijentica je preminula. Preživljenje nakon PHD-om potvrđene dijagnoze je bilo 3 mjeseca.

### **3.5 Prikaz slučaja 5**

Pacijent star 70 godina primljen na Zavod za endokrinologiju radi planirane operacije tumora desne nadbubrežne žlijezde. Pacijent se žalio na bolove u truhu koji su trajali zadnjih godinu dana te noćno znojenje. Nije gubio na težini niti imao znakove poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde. Do tada nije teže bolovao. Liječio se godinama zbog hipertenzije koja je dobro regulirana terapijom. Fizikalnim pregledom nije nađena nikakva patologija. Pacijentu je učinjen ultrazvučni pregled abdomena, a potom i CT abdomena kojim je u području desne nadbubrežne žlijezde pronađena lobulirana tvorba, promjera 5,7 x 4 x 7 x 5,3 cm koja se na postkontrastnim presjecima inhomogeno imbibirala, uz uvećane limfne čvorove paraaortokavalno do 0,8 cm. Tvorba je anteriorno bila u kontaktu s venom kavom inferior i parenhimom jetre. Vrijednosti LDH su bile unutar granica normale. Vrijednosti metanefrina i normatanefrina u urinu bile su unutar normalnog raspona vrijednosti. ACTH je bio u granicama normale, 5,8 pmol/L. U deksametazonskom testu je nađena granična supresija kortizola (89 nmol/L), uz uredan kortizol u urinu (209 nmol/dU). S obzirom na infiltrativnost tumora, učinjena je djelomična resekcija tumora (citoredukcija) uz uzimanje uzorka za PHD analizu. PHD analiza je pokazala da se radi o velikostaničnom non-Hodgkin limfomu B imunofenotipa. Imunohistokemijski tumor je bio CD20+, Bcl2+, Bcl6-, CD10-, MUM1+, CD3-, CD30 fokalno+. Mjesec dana nakon operacije učinjen je i PET-CT koji opisuje progresiju tumora koji je tada bio veličine 8,7 x 7,1 x 9,2 cm uz utiskivanje u desni režanj jetre i gornji

pol bubrega te suspektnu infiltraciju navedenih struktura. Pacijent počinje primati kemoterapiju po protokolu R-CHOP. Nakon tri ciklusa na MSCT-u je vidljiva parcijalna regresija tumora te pacijent nastavlja s kemoterapijom. Na terapiju je razvio anemiju i trombocitopeniju, ali bez potrebe za primjenom transfuzijskih pripravaka. Pacijent je ukupno primio 6 ciklusa CHOP, 8 ciklusa rituximaba uz visoke doze metotreksata. Nakon završetka kemoterapije pacijent je upućen na radioterapijsko liječenje. Zračeno je inicijalno zahvaćeno polje, aplicirano je 36 Gy u 18 frakcija. Pacijent se nakon završenog liječenja osjeća dobro te dolazi na redovne kontrole.

Tablica 1. Kliničke karakteristike i karakteristike tumora prikazanih slučajeva

Slučaj	Dob (g)	Spol	Simptomi i znakovi	LDH (U/L) [<241]	Lokalizacija	Dimenzije (cm)	Adrenalna insuficijencija
1	73	M	dugotrajni febrilitet, bolovi u abdomenu	487	lijevo	7,3 x 5,8	ne
2	68	M	bol pod DRL	468	desno	9 x 8 x 7	ne
3	70	Ž	bol pod LRL, mučnina, slabost	720	lijevo	15,5 x 11	ne
4	71	Ž	bolovi u abdomenu, slabost, umor, gubitak apetita i tjelesne mase, noćno znojenje, pancitopenija	376	bilateralno	D 8,6 x 5,8 L 6,5 x 5,5	da
5	70	M	bol pod DRL, noćno znojenje	217	desno	5,7 x 4,7 x 5,3	ne

Tablica 2. Patohistološke karakteristike tumora prikazanih slučajeva

Slučaj	PHD	Ki-68	CD3	CD5	CD10	BCL2	BCL6	MUM2	Fenotip
1	B-DLCL	80%	-	-	-	nije rađeno	+	+	ne-GCB
2	B-DLCL	> 90%	-	-	-	+	+	+	ne-GCB
3	B-DLCL	90%	-	-	-	+	+	+	ne-GCB
4	B-DLCL	> 90%	-	+	-	nije rađeno	+	-	GCB
5	B-DLCL	nije rađeno	-	nije rađeno	-	+	-	+	ne-GCB

Tablica 3. Liječenje i preživljenje bolesnika iz prikazanih slučajeva

Slučaj	Kirurški zahvat	Kemoterapijski protokol	Preživljenje
1	adrenalektomija	R-CEOP (nakon povrata bolesti; 1 ciklus)	6 mjeseci
2	adrenalektomija	EPOCH (1 ciklus)	1 mjesec
3	ne	CHOP (1 ciklus)	1 tjedan
4	ne	CHOP (1 ciklus), R-CHOP (1 ciklus)	3 mjeseca
5	djelomična resekcija tumora	R-CHOP (6 ciklusa)	4.5 godina (i dalje se prati)

## 4 MATERIJALI I METODE

### 4.1 Dizajn studije i ispitanici

U radu je retrospektivno analizirano pet slučajeva pacijenata oboljelih od primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od 2012. do 2016.

### 4.2 Metode

Analizirana je dostupna medicinska dokumentacija bolesnika. U dijagnostičkom postupku korištene su slikovne pretrage, UZV, CT, PET-CT. Svim bolesnicima je rađena patohistološka te imunohistokemijska analiza tumorskog tkiva koje je dobiveno kirurškim zahvatom ili biopsijom. Pri obradi su rađene laboratorijske pretrage krvi te hormonski testovi.

## 5 RASPRAVA

### 5.1 Klinički profil

Prosječna dob pri dijagnozi bolesnika iz naših slučajeva je bila 70,4 godine, što je nešto više od 62 godine koju Rashidi i Fisher (4) u svom preglednom radu navode kao prosječnu dob bolesnika oboljelih od PAL. Od naših pacijenata tri su bila muškog spola, a dva ženskog, što približno odgovara raspodjeli tumora po spolu koja se navodi u literaturi (M:Ž, 1.8:1) (4). Svi pacijenti su osjećali abdominalnu bol, što je ujedno bio i glavni razlog javljanja liječniku u 4 slučaja. Abdominalna bol, B simptomi i umor se u literaturi navode kao najčešće pojavljivani simptomi. Sljedeći najzastupljeniji simptomi u našim slučajevima su bili slabost i noćno znojenje koji su se javili kod 2 pacijenta. Simptomi i znakovi adrenalne insuficijencije bili su prisutni samo u pacijentice s bilateralnom lokalizacijom tumora, dok se analizom 187 slučajeva PAL-a (4) navodi postojanje adrenalne insuficijencije u 66% slučajeva, što je izravno povezano s bilateralnom lokalizacijom tumora. Osim navedenih, kod pacijenata su se različito javljali mučnina, gubitak apetita, gubitak tjelesne mase te umor. Uzmimo u obzir da u nalazima zabilježena prisutnost simptoma može ovisiti i o načinu uzimanja anamneze.

### 5.2 Karakteristike tumora

Kod 4 od 5 pacijenata tumor je bio unilateralne lokalizacije, dok dosad objavljenije studije (4, 6) ukazuju na bilateralnu lokalizaciju u 70-75% slučajeva. U dva slučaja je bila zahvaćena lijeva, a u dva slučaja desna nadbubrežna žlijezda, što je u skladu s navodima iz literature o jednakoj pojavnosti tumora u lijevoj i desnoj žlijezdi (4). Radiološki se tumori opisuju kao solidne tvorbe, a kod dva pacijenta kod kojih je rađen i CT s kontrastom, imbibicija kontrastom se opisuje kao heterogena, odnosno inhomogena. Kod jednog pacijenta nije bio dostupan nalaz CT-a. Kod svih pacijenata s dostupnim nalazom CT-a je bila prisutna retroperitonealna limfadenopatija. Svi tumori su, u skladu s klasifikacijom limfoma SZO iz



2008. godine, bili DLBCL podtipa. DLBCL se, s obzirom na prisutnost imunohistokemijskih biljega CD10, MUM1 i BCL6, može dodatno klasificirati kao GCB i non-GCB. Limfomi GCB podtipa su u prošlosti povezivani s boljim kliničkim ishodom, što je zadnje vrijeme dovedeno u pitanje (4). U našoj skupini 1 je tumor bio GCB podtipa, dok su 4 bila non-GCB. Tumor pacijenta koji je jedini postigao kompletnu remisiju je bio non-GCB podtipa. Najmanji tumor je bio dimenzija 5,7 x 4,7 x 5,3 cm, dok je najveći bio 15,5 x 11 cm. Od pet pacijenata, pacijent s kompletnom remisijom je imao tumor najmanjih dimenzija, dok je pacijentica s tumorom najvećih dimenzija, gledajući svaku žlijezdu pojedinačno, imala najkraće preživljenje. Međutim, pregledni članak Rashida i Fishera (4), u kojem je analizirano 187 slučajeva PAL-a, upućuje na to da veličina tumora nije u korelaciji s preživljenjem bolesnika. U preglednom članku (4) je širenje bolesti u CNS zabilježeno u 2-10% svih slučajeva DLBCL, a zahvaćenost koštane srži je zabilježena u 6% analiziranih slučajeva. U našim slučajevima nije bilo zahvaćenosti CNS-a niti koštane srži.

### **5.3 Diferencijalna dijagnoza**

Tumori nadbubrežne žlijezde mogu biti benigni ili maligni. Maligni procesi na CT-u najčešće imaju nepravilne rubove, heterogenog su izgleda te općenito većih dimenzija od benignih tumora (7). Bilateralna lokalizacija također uglavnom ukazuje na malignu prirodu tumorske tvorbe. Kod odraslih pacijenata s malignim procesom nadbubrežne žlijezde diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze adenokarcinom, feokromocitom, limfom te metastaze. Metastaze su znatno češće od primarnih malignih tumora nadbubrežne žlijezde. Najčešće primarno sjelo metastatskog tumora nadbubrežne žlijezde su pluća, dojka, bubreg, mokraćni mjehur, pankreas te melanom (7). CT nalaz primarnog sjela tumora te bilateralna lokalizacija upućuju na metastatsko podrijetlo adrenalnog tumora. S obzirom na učestalost primarnih tumora nadbubrežne žlijezde, feokromocitom ima incidenciju od 0.9 – 0.2/100000 stanovnika (8), adrenalni karcinom 0.7 – 2/1000000 (9), dok je dosad u literaturi zabilježeno nešto manje od

200 slučajeva primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde. Ukoliko je isključeno postojanje metastatskog procesa, u distinkciji između primarnih malignoma nadbubrežne žlijezde koristimo anamnestičke podatke i fizikalni pregled, slikovne pretrage, hormonske testove te serumsku vrijednost LDH. Od anamnestičkih podataka možemo obraditi pozornost na dob bolesnika. Feokromocitom se rijetko pojavljuje nakon 60. godine života (2), a incidencija adenokarcinoma je najčešća u djece mlađe od 5 godina te u 4. i 5. desetljeću (8), za razliku od limfoma nadbubrežne žlijezde kojima je srednja dob pojavnosti 62 godine, što je bliže starosti bolesnika u našim slučajevima. Anamnestički podatak o prisutnosti B simptoma također upućuje na moguće postojanje limfoma. Adenokarcinomi i feokromocitomi za razliku od limfoma mogu biti hormonski aktivni. Simptomi i znakovi poput povećanja tjelesne težine, ljubičastih strija, modrica, hirsutizma, pada libida te napadaja hipertenzije s palpitacijama mogu ukazivati na tumorsku hipersekreciju hormona. Hormonski status potvrđujemo hormonskim testovima. Adenokarcinomi najčešće luče kortizol čija se sekrecija ispituje mjerenjem bazalnog kortizola, deksametazonskim testom te mjerenjem kortizola u 24-satnom urinu (8). Povišene vrijednosti metanefrina i normetanefrina u urinu upućuju na postojanje feokromocitoma. Ne treba zaboraviti da je 90% feokromocitoma benigno (2, 8). Kod bolesnika iz 2. slučaja vrijednost normetanefrina je bila povišena, što je lažno upućivalo na postojanje feokromocitoma. Kod ostalih bolesnika su vrijednosti hormona nadbubrežne žlijezde bile u granicama normalne, međutim, s obzirom na nefunkcionalne varijante tumora, to i dalje nije isključilo postojanje adenokarcinoma i feokromocitoma. Povišene serumske vrijednosti LDH čest su nalaz kod limfoma (10). Drugi tumori nadbubrežne žlijezde obično ne dovode do povišenja vrijednosti LDH, uz iznimku nekroze tumorskog tkiva kod koje dolazi do povišenja bez obzira na tip tumora (7). U našim slučajevima 3 od 5 pacijenata je imalo povišenu vrijednost LDH. U preglednom članku Rashidia i Fishera (4), od analiziranih 187 slučajeva PAL-a, u 88% slučajeva zabilježene su povišene vrijednosti LDH. Radiološki izgled tumora također može biti od pomoći u razlikovanju vrste malignog procesa. Adrenokortikalni karcinom se pojavljuje kao dobro ograničena heterogena masa nepravilnog oblika s čestom pojavom nekroze i cistične degeneracije. Invazija vene cave inferior je česta komplikacija

adrenalnog karcinoma (3), a mogu biti prisutne i metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, jetri i plućima (11). Kalcifikacije se pojavljuju u do 30% slučajeva (11). Feokromocitom se također pojavljuje kao velika heterogena masa s prisutnom nekrozom i cistama. Kalcifikacije se pojavljuju u do 7% slučajeva (12). Limfomi, bilo primarni ili sekundarni, su tipično velike homogene mase, iako pojava nekroze, krvarenja i cista može također dovesti do heterogenog izgleda tumorske mase. Često su uz tumorsku masu vidljivi i povećani limfni čvorovi retroperitonealno. Retroperitonealna limfadenopatija je u našim slučajevima zabilježena u 4 pacijenta, dok kod jednog pacijenta nije bio dostupan nalaz CT-a. Sumnja na primarni limfom nadbubrežne žlijezde, postavljena na temelju kliničkih, laboratorijskih i radioloških karakteristika tumora, mora biti potvrđena patohistološkom analizom tumorskog tkiva. Kod tri pacijenta je uzorak tumorskog tkiva za PHD analizu dobiven u sklopu kirurškog zahvata, jednoj pacijentici je rađena ultrazvučno navođena biopsija tumorske tvorbe, dok je u jednom slučaju dijagnoza postavljena biopsijom uvećanog ingvinalnog limfnog čvora.

#### **5.4 Liječenje**

Dosad se najučinkovitijom terapijom PAL-a smatra kemoterapijska shema CHOP uz dodatak rituximaba (4, 13). To je ujedno i terapijski standard za liječenje DLBCL (14) koji, s više od 70% slučajeva (4, 5), čini najzastupljeniji tip PAL-a. Studija Kima i suradnika (13) na 31 pacijentu oboljelom od PAL-a ukazuje na postizanje potpune remisije nakon liječenja po CHOP protokol uz dodatak rituximaba u 54.8% slučajeva, dok je u prijašnjim studijama (15) zabilježena potpuna remisija u 20-50% bolesnika kod kojih su primijenjeni CHOP i CHOP-u slični kemoterapijski protokoli bez dodatka rituximaba. Adrenalektomija kao terapijski modalitet nije pokazala dobrobiti nad kemoterapijskim liječenjem (13).

Kod tri pacijenta (1.,2. i 5. slučaj) liječenje je započeto kirurškom resekcijom tumora zbog inicijalne sumnje na postojanje adrenokortikalnog karcinoma ili feokromocitoma, čija je terapija izbora kirurška resekcija (8). Međutim, PHD analizom tumorskih tkiva se postavlja

dijagnoza DLBCL. Bolesnik iz 1. slučaja, s obzirom na potpuno kirurško odstranjenje tumora i opće loše stanje, inicijalno ne prima kemoterapiju. Nakon suspektog povrata bolesti pacijent se podvrgava kemoterapiji po R-CEOP protokolu, međutim, nakon prvog ciklusa razvija aplaziju koštane srži, dolazi do pogoršanja općeg stanja te pacijent umire. U 2. je slučaju nakon postavljenja dijagnoze pacijent primio jedan ciklus kemoterapije po EPOCH shemi uz intratekalnu profilaksu metotreksatom te je otpušten kući uz planiran nastavak kemoterapijskog liječenja, međutim, nakon mjesec dana se saznaje da je bolesnik preminuo u vanjskoj ustanovi. Pacijent iz 5. slučaja je jedini pacijent iz našeg prikaza koji je postigao kompletnu remisiju bolesti. Njemu je na početku liječenja kirurški učinjena citoredukcija tumora, a nakon postavljanja PHD dijagnoze te PET-CT-om ustanovljene progresije bolesti započelo je kemoterapijsko liječenje. Bolesnik je primio 6 ciklusa po CHOP shemi uz 8 ciklusa rituximaba te dvije doze metotreksata kao profilaksu širenja limfoma u CNS. U ostala dva slučaja, dijagnoza je potvrđena biopsijom. U 3. slučaju je analiza pleuralnog izljeva ukazala na postojanje velikostaničnog CD20 pozitivnog limfoma zbog čega je rađena ultrazvukom navođena biopsija tumorske tvorbe te je postavljena dijagnoza DLBCL. Pacijentica je primila prvi ciklus kemoterapije po shemi CHOP, međutim, ubrzo dolazi do pogoršanja općeg stanja te pacijentica umire. U 4. slučaju pacijentici je rađena core biopsija uvećanog ingvinalnog limfnog čvora koja je pokazala da se radi o DLBCL. Pacijentica je primila dva ciklusa CHOP i jedan ciklus rituximaba te intratekalno metotreksat. Daljnje liječenje se komplicira razvojem sepse uz elektrolitske poremećaje u sklopu adrenalne insuficijencije te bolesnica umire. S obzirom na veoma kratko preživljenje nakon primanja kemoterapije te nepotpune primanje iste (1 ili 2 ciklusa), ne možemo govoriti o eventualnoj učinkovitosti kemoterapijskih protokola primijenjenih u prikazanim slučajevima. U 5. slučaju pacijent je nakon završene kemoterapije podvrgnut i radioterapijskom liječenju, iako prednosti radioterapije u liječenju PAL-a još uvijek nisu istražene (4).

## 5.5 Preživljenje i prognoza

PAL je agresivan tumor s lošom prognozom i niskim stopama preživljenja (4, 13, 16). U najvećoj dosad objavljenoj studiji Rashidia i Fishera (4) 3-mjesečno, 6-mjesečno i 12-mjesečno preživljenje je bilo 67, 46 i 20%. Stope 3-mjesečnog, 6-mjesečnog i 12-mjesečnog preživljenja u našem uzorku su bile 50, 33 i 17%. Studije (4, 13) su također pokazale da bilateralna lokalizacija, internacionalni prognostički indeks, Ann-Arbor stadij i adrenalektomija nemaju utjecaj na preživljenje bolesnika, dok je adrenalna insuficijencija značajno povezana s lošijim ishodom (4). Liječenje po R-CHOP protokolu je pokazalo značajnu povezanost s boljim ishodom u odnosu na druge modalitete liječenja (13).

## 6 ZAKLJUČAK

U ovom radu su prezentirani slučajevi primarnog limfoma nadbubrežne žlijezde. PAL je iznimno rijedak tumor s nešto manje od 200 zabilježenih slučajeva u literaturi. Bez obzira na rijetku pojavnost potrebno ga je uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu tumora nadbubrežne žlijezde. Kako bi se bolje razlučilo podrijetlo i vrsta lezije koji zahvaća nadbubrežnu žlijezdu potrebno je temeljito uzeti anamnezu, obaviti detaljan klinički pregled uz potrebne laboratorijske testove te radiološku dijagnostiku. Kod bilateralne lokalizacije bitno je ustanoviti i liječiti eventualnu adrenalnu insuficijenciju. Adrenalektomija je često primjenjivana terapijska opcija u slučajevima tumorske tvorbe nadbubrežne žlijezde u kojima PAL nije inicijalno uvršten u diferencijalnu dijagnozu. Nepotreban kirurški zahvat odgađa kemoterapiju i smanjuje adrenalnu rezervu te na taj način potencijalno smanjuje preživljenje. Na PAL treba posumnjati u slučajevima kada se radi o pacijentima starije životne dobi, nefunkcionalnim tumorima, bilateralnoj lokalizaciji, prisutnim B simptomima te povišenim vrijednostima LDH. S obzirom na to da je konačna dijagnoza moguća jedino patohistološkom analizom uzorka tumorskog tkiva, u slučaju opravdane sumnje na postojanje PAL-a potrebno je učiniti radiološki navođenu biopsiju tumorske tvorbe. Rana dijagnoza je iznimno bitna radi što ranijeg i ispravnijeg liječenja. Iako nema jasnih smjernica, trenutno se prvom linijom liječenja smatra R-CHOP kemoterapijski protokol. Dodatne studije su potrebne kako bi se utvrdili čimbenici koji ukazuju na dobar budući odgovor na terapiju, potvrdila učinkovitost trenutno preferirane terapije te pronašle eventualne dodatne terapijske opcije.

## 7 ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na odličnoj temi i savjetima pri pisanju diplomskog rada. Također se zahvaljujem i svojim bližnjima na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i strpljenju koje su mi pružali tijekom cijelog školovanja.

## 8 LITERATURA

- 1 – Hall JE, Guyton AC. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- 2 – Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- 3 – Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, i sur. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(8):853-875
- 4 – Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol.* 2013;92:1583-93
- 5 – Ram N, Rashid O, Farooq S, Ulhaq I, Islam N. Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11:108
- 6 – Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, i sur. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. *OJM.* 2017;103-109
- 7 – Toogood V, Milliken S, Morey A, Samaras K. Adrenal tumors: how to establish malignancy. *BMJ Case Rep.* 2014 Dec 6. doi: 10.1136/bcr-2014-203736
- 8 – Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonca BB, Latronico AC, Fragoso MC. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics.* 2018;73:e756s
- 9 – Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4551-64
- 10 – Ekhzaimy A, Mujamammi A. Bilateral primary adrenal lymphoma with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2016. 2016 Oct 14. doi: 10.1136/bcr-2016-217417
- 11 – Knipe H, Farooq S, i sur. Radiopedia [Internet]. [pristupljeno 8.5.2019.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/adrenal-cortical-carcinoma-1?lang=us>



12 – Luijckx T, Gaillard F, i sur. Radiopedia [Internet]. [pristupljeno 8.5.2019.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/phaeochromocytoma-1?lang=us>

13 – Kim YR, Kim JS, Min YH, Yoon DH, Shin HJ, Mun YC, i sur. 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

14 – Dotlić S. Imunohistokemijski algoritmi subklasifikacije difuznog B-velikostaničnog limfoma [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.

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

16 – Harada K, Kimura K, Iwamuro M, Terasaka T, Hanayama Y, Kondo E, i sur. The clinical and hormonal characteristics of primary adrenal lymphomas: the necessity of early detection of adrenal insufficiency. Intern Med. 2017;56:2261-2269

## 9 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7.12.1994. godine u Našicama. Završila sam Osnovnu školu Ivane Brlić-Mažuranić te Srednju školu „Stjepan Ivšić“ u Orahovici. Tijekom srednje škole volontirala sam u gradskom društvu Crvenog križa. Deset godina sam svirala klarinet u puhačkom orkestru. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Za vrijeme studija bila sam demonstrator na predmetu Histologija i embriologija. Položila sam Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora Europskog vijeća za reanimatologiju. Vodila sam edukativne radionice o spolno prenosivim infekcijama i spolno odgovornom ponašanju u sklopu Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a u organizaciji udruge CroMSIC te u sklopu projekta udruge Igra „Odgovorniji u brizi za zdravlje“. Odlično poznajem engleski jezik, a služim se i njemačkim.