

J. DAMBORENEA TAJADA*
J. A. GARCÍA ERCE**
A. C. CASTILLO FORNIES*
J. LEACHE PUEYO*
M. J. NAYA GÁLVEZ*
A. RUBIO MARTÍNEZ**
A. ORTIZ GARCÍA*

* Servicio de ORL.
** Servicio de Hematología.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Linfoma MALT de glándula parótida en asociación con síndrome de Sjögren. Aportación de un caso y revisión de la literatura

MALT lymphoma of the parotid gland associated with Sjögren syndrome. A case report and review of the literature

Resumen

El síndrome de Sjögren (SS) es un proceso inflamatorio crónico de etiología autoinmune que afecta a glándulas exocrinas. Su asociación con el desarrollo de linfomas está bien documentada, estimándose que el riesgo de presentar este tipo de neoplasias es 44 veces superior al de la población normal. Presentamos un caso de linfoma tipo MALT de glándula parótida en una paciente con síndrome de Sjögren. Revisamos la literatura existente y comentamos acerca de las características clínicas e histopatológicas de estos tumores.

Palabras clave: Linfoma de parótida. Síndrome de Sjögren.

Summary

Sjögren syndrome (SS) is a chronic inflammatory process involving the exocrine glands. Its association with the development of lymphomas is well documented, and this risk has estimated to be 44 times that of the general population. A MALT lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjögren syndrome is reported. We review the literature and comment the clinical and histopathological features of these tumors.

Key words: Parotid lymphoma. Sjögren syndrome.

Introducción

Los linfomas primarios en glándulas salivares son muy poco frecuentes. En una serie de Freeman (1) aparecen 69 casos de un total de 1.467 linfomas extranodales. Son más frecuentes en la parótida, probablemente por la presencia de nódulos linfáticos y agregados linfoides, ausentes en el resto de glándulas salivares. Estas lesiones aparecen en numerosas ocasiones en el contexto de una enfermedad autoinmune, sobre todo en asociación con el síndrome de

Sjögren (SS), que es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por infiltrados linfoproliferativos que destruyen las glándulas exocrinas. Los síntomas clásicos de sequedad bucal, queratitis y engrosamiento de las glándulas salivares fueron descritos por primera vez por Mikulicz en 1800, pero fue en 1933 cuando el oftalmólogo Sjögren encuadró estos síntomas como manifestaciones locales dentro de un proceso sistémico.

Este síndrome se clasifica en primario cuando no existen otros trastornos autoinmunes y secundario cuando se asocia a otros procesos de la misma naturaleza, como la artritis reumatoide, esclerodermia o lupus eritematoso sistémico.

Es de particular importancia la linfoproliferación generalizada que se da en estos pacientes. Esto predispone al desarrollo de linfomas con un riesgo 44 veces superior a la

Correspondencia:

J. DAMBORENEA TAJADA. Avda. Clavé, 55, 6.º B. 50004 Zaragoza.
Recibido: Junio 1997.

población normal (2). Mayoritariamente se trata de linfomas de bajo grado y de estirpe B, pero está descrita la transformación a linfomas de alto grado de malignidad con muy mal pronóstico (3, 4). La aparición de infiltrados linfocitarios en glándulas salivares mayores da lugar a lo que clásicamente se ha denominado lesión linfoepitelial benigna (LLEB) (5), también llamada sialoadenitis autoinmune, sialoadenitis mioepitelial y más recientemente lesión linfoepitelial salivar (6). El intervalo de tiempo que transcurre desde la aparición de esta lesión hasta el desarrollo del linfoma es muy variable. Se considera que debe pasar un período de seis meses a veintinueve años para que se produzca la transformación de un infiltrado linfocitario policlonal a una proliferación monoclonal con carácter neoplásico (7).

Caso clínico

Mujer de setenta y siete años de edad, no fumadora y sin antecedentes médicos de interés, salvo un cuadro de artralgias erráticas de larga evolución con deformidad de pequeñas articulaciones cuyo diagnóstico no se había establecido.

El cuadro clínico debutó con la aparición de una masa indolora en región parotídea izquierda de seis meses de evolución y crecimiento progresivo, de unos 5 cm de diámetro y consistencia elástica. A ello se le sumó una constatable y molesta disminución de la salivación, produciendo en la paciente síntomas de sequedad bucal. La paciente no refirió síntomas sistémicos asociados.

En la anamnesis la paciente refirió síntomas de sequedad bucal y ocular desde hacía meses, pero no había acudido a su médico por ellos.

La exploración física reveló la presencia de pequeñas adenopatías cervicales y submandibulares izquierdas. La movilidad facial era normal y la exploración del resto de

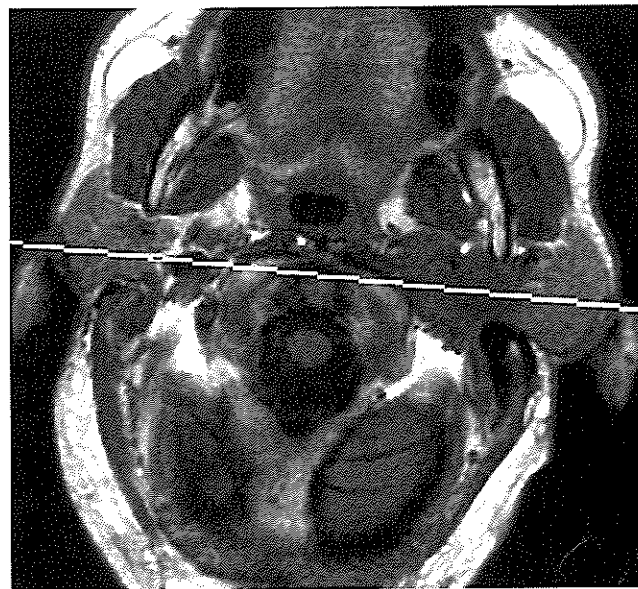


FIG. 1.—RMN de glándula parotídea en la que se observa con nitidez la tumoración en lado izquierdo.

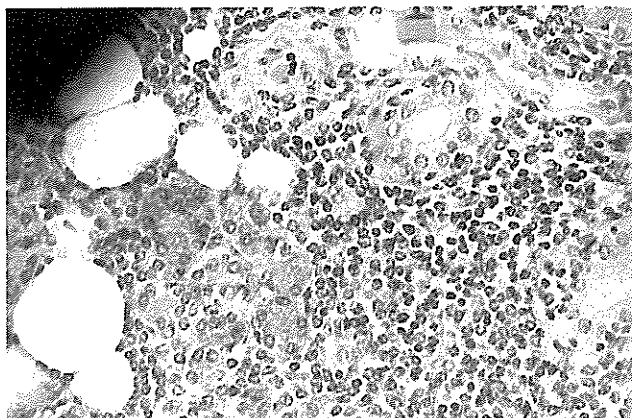


FIG. 2.—Imagen histológica de linfoma tipo MALT realizada con tinción de hematoxilina y eosina a 400 aumentos. Se observan infiltrados linfocitarios entre estructuras glandulares parcialmente conservadas.

territorio ORL no detectó anomalías de interés. A nivel general se constató la presencia de inflamación en pequeñas articulaciones de las manos. No se constató la presencia de visceromegalias.

Se practicó prueba de Schirmer y Rosa de Bengala que resultaron ambas patológicas.

Se realizó biopsia de la lesión que dio como resultado un linfoma primario mixto, de célula pequeña y grande, sobre lesión linfoepitelial (MALT).

Con dicho diagnóstico se solicitaron diversas pruebas hematológicas:

- El hemograma fue normal salvo una VSG muy elevada.
- El estudio proteico detectó una proteinemia de 7,40 g/dl con distribución electrofórica en la que destacaba un discreto aumento policlonal de fracción gammaglobulínica, a expensas de fracciones IgG e IgM.
- La bioquímica sanguínea, así como las pruebas serológicas practicadas fueron normales.
- Se determinó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-RO (SSA) y anti-LA (SSB), cuyos valores fueron positivos.

Con todo ello se estableció el diagnóstico de linfoma de parótida tipo MALT asociado a síndrome de Sjögren y se solicitó RMN y TAC de parótida, cervical y toracoabdominal para establecer el diagnóstico de extensión de la lesión. En dicho estudio se observó la tumoración confinada en parótida izquierda, así como varias adenopatías cervicales izquierdas. No se observaron adenomegalias en ninguno de los territorios toracoabdominales.

Se realizó biopsia de médula ósea en la que se constató la infiltración medular intersticial por linfoma folicular con predominio de célula pequeña hendida.

La paciente recibió tratamiento radioterápico con 40 Gy sobre parótida y cadenas cervicales, asociado con quimioterapia tipo CHOP, con lo que se consiguió la remisión completa de la lesión. La paciente está viva y sin signos de recidiva a los cuatro años del diagnóstico.

Discusión

Los linfomas malignos primarios representan el 2,5% de los tumores primarios de glándulas salivares y entre el 3,29 y el 5% de los linfomas extranodales (1, 8, 9). Estos tumores se pueden presentar en la parótida de dos formas diferentes: como lesiones propias de la glándula o linfomas que aparecen en los ganglios linfáticos que rodean a la parótida. En el presente trabajo nos referimos a los propios del tejido glandular, ya que los segundos se deben considerar como los linfomas de cualquier otra localización.

Los linfomas primarios en glándula parótida se asocian con frecuencia a trastornos autoinmunes, sobre todo a síndrome de Sjögren, esclerodermia y lupus eritematoso sistémico. Son más frecuentes en mujeres entre la sexta y séptima décadas de la vida. La frecuencia de aparición de un síndrome linfoproliferativo en el SS es de un 5% (2) y el abanico de lesiones es variado, incluyendo linfomas MALT, inmunoblásticos, linfoplasmocíticos y linfomas centrocíticos-centroblásticos. Pavlidis (10) realizó un seguimiento en 120 pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren primario, ocho de ellos desarrollaron un linfoma, representando una incidencia del 6,5%.

Se desconocen las causas concretas por las que se produce el desarrollo del linfoma. Se piensa que puede deberse a la estimulación antigénica crónica propia de la enfermedad, aunque recientemente se cree que se debe a una combinación de factores inmunológicos y genéticos, ya que se ha observado una mayor incidencia de HLA-B8 en estos pacientes (11, 12).

El mecanismo histopatológico comienza con el infiltrado focal de la glándula por linfocitos pequeños que gradualmente reemplazan al tejido glandular y producen un engrosamiento a ese nivel (13). Esto constituye la llamada lesión linfoepitelial benigna o lesión linfoepitelial salivar, en la que encontramos grandes folículos linfoides junto a los ductus glandulares. La estructura de la glándula aún se conserva (14). Más adelante se produce la proliferación de estructuras ductales que crecen en el interior de los folículos linfoides formando las islas epimioepiteliales que resultan de la hiperplasia de los ductos (15). Esto produce la desestructuración de la glándula.

Con el paso del tiempo se produce la proliferación monoclonal de los linfocitos B que da lugar a la lesión neoplásica. Estos linfomas presentan la característica de derivar de un tejido linfoide no encapsulado adaptado para la protección de la mucosa de agresiones externas. Por ello reciben la denominación de linfomas MALT (*mucosa-associated*) (16, 17). Estos tumores son característicos del tracto gastroduodenal, sobre todo en el estómago, donde derivan de las placas de Peyer, habiéndose demostrado una relación causal con la gastritis crónica atrófica producida por el *Helicobacter pylori*. Sin embargo, también aparecen en otras zonas como el tiroides (17), glándulas salivares (18), anejos oculares (19), e incluso en regiones donde no existe este tipo de tejido linfático como riñón y pulmón (20, 21).

Clínicamente estos tumores difieren de otros linfomas y se presentan asemejando un proceso inflamatorio crónico más que a una neoplasia. Los linfomas MALT tienden a permanecer localizados largos períodos de tiempo y se di-

seminan muy tardíamente y cuando lo hacen infiltran los ganglios linfáticos adyacentes. La diseminación a médula ósea es rara, no así en el caso de nuestra paciente, en quien se constató dicha infiltración mediante biopsia ósea.

La clínica es poco florida y viene determinada por la aparición de una masa parotídea en el contexto de un síndrome de Sjögren, que además del síndrome seco puede manifestarse por artralgias, entumecimiento matutino, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis y trastornos focales y difusos del sistema nervioso central. Nos pueden alertar sobre la presencia de una lesión linfoproliferativa datos como la aparición de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, púrpura, insuficiencia renal, leucopenia y aumento en suero de B2 microglobulina (7).

En el caso que describimos la clínica relativa al SS fue muy poco llamativa. Se descubrió en la anamnesis una serie de síntomas relacionados con el síndrome seco al preguntar por ellos a la paciente. Éstos le habían provocado pocas molestias, por lo que no había consultado por ellos a su médico. Las artralgias que presentaba nunca se habían relacionado con este tipo de patología. Esto no es frecuente, ya que lo habitual es que las manifestaciones del SS precedan en años a la aparición de la tumoración.

El dolor y los déficit neurológicos como parálisis facial e hipoestesia mentoniana son signos de mal pronóstico e indican un estado avanzado de la tumoración.

El diagnóstico es anatomopatológico mediante biopsia de la lesión. Algunos autores defienden el valor pronóstico de la biopsia de glándulas salivares en el síndrome de Sjögren, ya que según el tipo de lesión se podría predeterminar el riesgo existente de degeneración linfomatosa según la existencia o no de microfocos de monoclonalidad, células inmaduras o necrosis tisular (22). Una vez constatada la presencia de un linfoma debe establecerse siempre un diagnóstico de extensión mediante biopsia ósea y TAC cervical y toracoabdominal.

Al ser lesiones de crecimiento lento con escasa tendencia a la diseminación son susceptibles de tratamiento quirúrgico (23), aunque la mayoría de autores proponen tratamientos combinados con radio y quimioterapia con los que se obtienen buenos resultados. En las formas de bajo grado de malignidad, limitadas a la glándula, se puede conseguir la remisión completa con radioterapia a dosis de 5.000 rads.

En las formas de bajo grado diseminadas y en las de alto grado se asocian a la radioterapia regímenes poliquimioterápicos.

El pronóstico viene condicionado fundamentalmente por la histología tumoral. En el caso de los linfomas MALT se consideran de mejor pronóstico que el resto de linfomas no hodgkinianos de estirpe B de bajo grado. Incluso en los casos en que estas lesiones de bajo grado se transforman en linfomas de alto grado de malignidad su comportamiento es ligeramente peor que los linfomas B de bajo grado (4).

Bibliografía

1. Freeman C, Berg J, Cutter S. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.

2. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
3. Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990;16:617-9.
4. Bateman AC, Wraith DH. Epitheliotropism in high grade lymphomas of mucosa-associated lymphoma tissue. *Histopathology* 1993;23:409-15.
5. Godwinn JT. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mykulticz disease): report of eleven cases. *Cancer* 1952;5:1089-103.
6. Speight PM, Jordan RCK. The molecular pathology of Sjögren syndrome. Bios Scientific Publishers; 1994:25-42.
7. McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions, 12.^a ed; 2:1343-56.
8. Clark RM, Fitzpatrick PJ, Gospodarowicz MK. Extranodal malignant lymphomas of the head and neck. *J Otolaryngol* 1983;12:239-45.
9. García Zueco JC, Rubio-Félix D. Linfomas extraganglionares primarios. (Datos clínicos y terapéuticos. Análisis de una casuística de 22 hospitales.) *Sangre* 1995;40(suppl 3):74-80.
10. Pavlidis NA, Dross AA, Papadimitrou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Med Ped Oncol* 1992;20:279-83.
11. Fye KH, Terasaki PL, Moutsopoulos H, et al. Association of Sjögren syndrome with HLA-B8. *Arthritis Rheum* 1976;19:883-6.
12. Tatal N. Benign and malignant lymphoid proliferation in autoimmunity. Recent results. *Cancer Res* 1978;64:288-91.
13. Richard CK, Jordan DDS, et al. Lymphoma in Sjögren's syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996;81(3):308-20.
14. Rooney N, Ramsay AD. Lymphomas of the head and neck 2; the cell lymphomas. *Oral Oncol, Eur J of Cancer* 1994;30B(3): 155-9.
15. Boquist L, Kumlien A, Ostberg Y. Ultrastructural findings in case of benign lymphoepithelial lesion (Sjögren syndrome). *Acta Otolaryngol* 1970;70:216-26.
16. Schmid U, Helbron D, Lennert K. Primary malignant lymphoma localized in salivary glands. *Histopathology* 1982;6:673-87.
17. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-2.
18. Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Human Pathol* 1988;19:766-76.
19. Font R, Laucirica R, et al. The benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. *Ophthalmology* 1992;99(10):1582-7.
20. Parveen T, Navarro-Román L, et al. Low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:780-3.
21. Li G, Hansman ML, et al. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16:519-33.
22. Azzopardi JG, Evans DJ. Malignant lymphoma of the parotid associated with Mykulticz disease (benign lymphoepithelial lesion). *J Clin Path* 1971;24:744-52.
23. Isaacson PG. Extranodal lymphomas: the MALT concept. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1992;76:14-23.