

Caso clínico

Linfoma de Hodgkin de la glándula parótida. Manifestación primaria en glándula salival, estudio inmunohistoquímico de un caso

Diego Leonardo Jorge Buys,* Isidoro Barrañón Martínez,**
Álvaro Lezid Padilla Rodríguez*

RESUMEN

Los linfomas primarios de las glándulas salivales son neoplasias poco frecuentes; de éstos, el linfoma de Hodgkin es aún más raro. Son considerados como primarios cuando la primera manifestación clínica es la de un tumor en la glándula salival, aunque simultáneamente pueda haber enfermedad ganglionar clínicamente oculta. Es raro que en la evaluación inicial se sospeche de un tumor parotídeo, requiriéndose el estudio histopatológico y con inmunohistoquímica del producto de parotidectomía para su correcto diagnóstico. La variante histológica más frecuentemente encontrada de linfomas de Hodgkin que afectan a la glándula parótida es la esclerosis nodular. El pronóstico es favorable, siendo la supervivencia a los cinco años mayor a 90%. El tratamiento consiste en quimioterapia y/o radioterapia. Presentamos un caso de linfoma de Hodgkin cuya primera manifestación clínica fue la afección de la glándula parótida, en una mujer de 60 años de edad y revisamos la literatura de esta rara entidad.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, parótida.

ABSTRACT

Primary malignant lymphoma of the salivary glands is a very rare entity, among these, primary salivary Hodgkin's lymphoma is even more rare. It is considered as primary when the first clinical manifestation is a salivary gland tumor, even when there is clinically occult lymph node involvement. It is usually not suspected in the initial clinical evaluation of a parotid mass and a meticulous histological and immunohistochemistry analysis in the parotidectomy is needed for a correct diagnosis. Classic nodular sclerosis is the most frequent variant of primary parotid Hodgkin's lymphoma. The prognosis is favorable; the 5-year survival rate exceeds 90%. Treatment consists of chemotherapy, radiotherapy, or both. We present a case of Hodgkin's lymphoma in which the first clinical manifestation was the parotid gland involvement, in a 60 year-old woman, and a review of this rare entity.

Key words: Hodgkin Lymphoma, parotid.

INTRODUCCIÓN

Los procesos linfoproliferativos primarios de las glándulas salivales son muy poco frecuentes, corresponden tan sólo de 2 a 4.5% de todas las neoplasias de glándulas salivales. Cuando se presen-

tan, la glándula parótida es la más frecuentemente comprometida, con una incidencia que oscila entre 50 a 93% según diferentes series, seguida por la glándula submaxilar.¹

De estos procesos linfoproliferativos, la gran mayoría corresponden a linfomas no Hodgkin, de los cuales las formas más frecuentes son linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes con fenotipo B y linfoma B de la zona marginal extranodal de tipo MALT.^{1,2}

La incidencia de linfoma de Hodgkin en la parótida es extremadamente rara y probablemente secundaria al compromiso ganglionar intraparotídeo; la variante histológica más común es la esclerosis nodular, seguida del tipo predominio linfocítico.²

* Departamento de Patología Quirúrgica, Centro Médico ABC, México, D.F.

** Departamento de Patología, Hospital General Yanga Secretaría de Salud. Córdoba, Veracruz.

Recibido para publicación: 23/11/06. Aceptado: 07/12/06.

Correspondencia: Dr. Álvaro Padilla Rodríguez

Centro Médico ABC, Departamento de Patología

Calle Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México D.F.

Tel/Fax: 52-30-81-71. E-mail: apadillar@abchospital.com

Debido a que normalmente la glándula parótida contiene numerosos ganglios linfáticos intraparenquimatosos y periglandulares, es que en muchas ocasiones es en extremo difícil determinar si el origen de la neoplasia es primario ganglionar con infiltración a la glándula, o del tejido linfoide del parénquima glandular propiamente dicho.¹

Informamos un caso poco frecuente de linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular de glándula parótida, en el Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital ABC.

REPORTE DEL CASO

Se trató de una mujer de 60 años de edad, quien inició su padecimiento un año anterior al momento de la consulta, con una tumoración en región maxilar derecha, de crecimiento lentamente progresivo, agregándose dolor en la región en los últimos dos meses previos a la consulta; además de pérdida de peso de aproximadamente 10 kg. Al momento de su ingreso se evidenció una tumoración de la región parotídea derecha, no había evidencia clínica ni en estudios de imagen que indicaran compromiso sistémico o crecimientos ganglionares regionales. Fue sometida a resección quirúrgica de la glándula parótida derecha y posteriormente el material se envió al Departamento de Patología para revisión y diagnóstico.

Hallazgos histopatológicos: Los cortes histológicos de la pieza mostraron escaso tejido residual de glándula salival de tipo serosa, correspondiente a glándula parótida, cuya arquitectura se encontraba sustituida casi en su totalidad a expensas de una infiltración heterogénea de células, entre las que resaltaban células de gran tamaño, redondeadas, algunas de forma irregular, de citoplasma amplio, eosinófilo con núcleos irregulares, incrementados de tamaño, multilobulados, de cromatina finamente granular y nucléolos basófilos prominentes. Gran parte de estas células se encontraban dentro de espacios vacíos claros, producto de la retracción sobre el tejido (células lacunares), características morfológicas que correspondían con células de Reed-

Sternberg. El resto del infiltrado celular estaba constituido por abundantes linfocitos pequeños, así como dispersas células plasmáticas y eosinófilos; todas ellas agregadas en un patrón nodular, sobre una matriz de tejido fibroconectivo con bandas gruesas de fibras colágenas entre los agregados celulares (*Figura 1A y 1B*).

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con el método de Avidina/Biotina (los resultados se muestran en el *cuadro 1*). Las células lacunares presentaron reactividad intensa al CD30, la proteína latente de membrana del virus de Epstein Barr (LMP-1), Fascina y PAX-5, y focalmente para el CD15. El CD3 y el CD20 fueron positi-

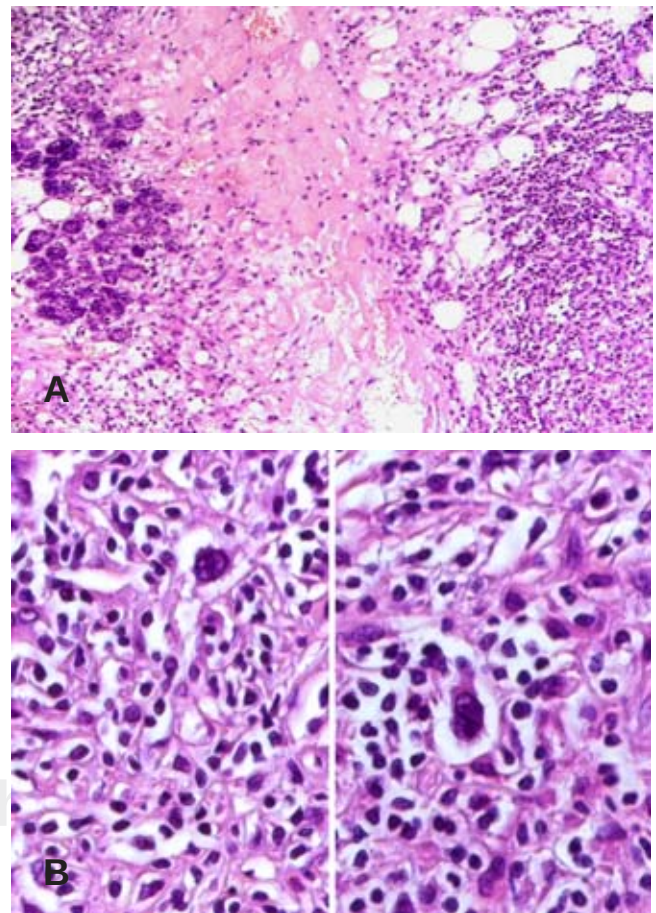


Figura 1. A: Aspecto histológico de la glándula parótida, con infiltración por linfoma de Hodgkin y fibrosis (glándula residual a la izquierda). Hematoxilina-Eosina (100X). **B:** Células de Reed-Sternberg en un fondo con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Hematoxilina-Eosina (400X).

Cuadro I. Anticuerpos utilizados y resultados.

<i>Anticuerpo</i>	<i>Clona</i>	<i>Marca</i>	<i>Dilución</i>	<i>Recuperación antigénica</i>	<i>Resultado</i>
CD 30	Ber-H2	Cell marque	1:30	Trilogy	Positivo RS
CD 15	MMA	Cell marque	1:100	Declere	Positivo RS
LMP-1	EBV-LMP-1	Dako	1:100	Declere	Positivo RS
FASCINA	55 K-2	Dako	1:200	Trilogy	Positivo RS
PAX-5	24	Cell marque	1:400	Trilogy	Positivo RS
CD 20	L 26	Dako	1:400	Declere	Positivo LB
CD 3	F7.2.38	Dako	1:500	Trilogy	Positivo LT

Abreviaturas: RS = Células de Reed-Sternberg. LB = Linfocitos B. LT = Linfocitos T.

vos en los linfocitos T y B reactivos respectivamente, y negativos en las células lacunares (*Figura 2A y 2B*).

Tanto por el aspecto morfológico, así como por el perfil inmunohistoquímico, se estableció el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclerosis nodular (grado I) de la glándula parótida.

DISCUSIÓN

La afección primaria por linfomas en las glándulas salivales en general es un evento extraordinariamente raro. Según diversas series corresponden tan sólo del 1.5 al 8.8% de todas las neoplasias de glándulas salivales, y hasta el 16% de las neoplasias malignas de glándulas salivales mayores; siendo la mayoría casos de linfomas no Hodgkin, de los cuales las variantes folicular y difuso de células grandes B son las más frecuentes.¹⁻³ La gran mayoría afecta a la glándula parótida (50-93%) seguida de la glándula submaxilar.^{1,2,4,5}

Al ser un evento muy poco frecuente, la determinación del origen primario de la neoplasia no ha sido del todo esclarecida. Además, es de importancia considerar que las glándulas salivales, y sobre todo las glándulas salivales mayores, contienen tejido linfoide dentro de su parénquima en condiciones normales.

De acuerdo con esto, algunos autores señalan que los linfomas parotídeos se pueden a su vez dividir en dos grupos según se originen en el parénquima glandular propiamente dicho o en los gan-

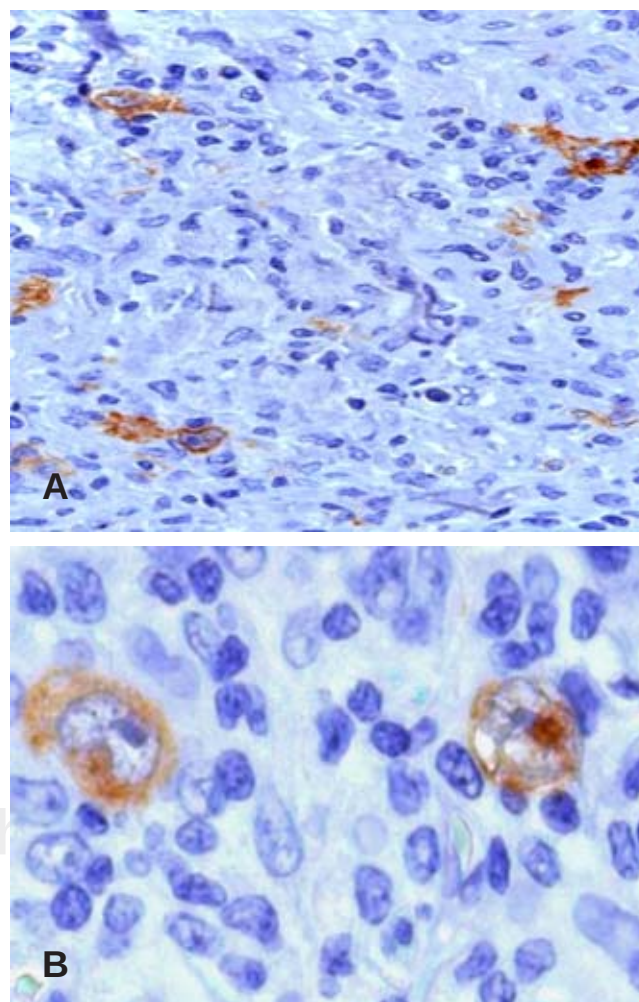


Figura 2. Inmunohistoquímica. **A:** Células de Reed-Sternberg positivas con CD30. **B:** Células de Reed-Sternberg positivas con LMP-1.

glios linfáticos intra o yuxtaglandulares.¹ Es en este último grupo donde se han descrito la mayoría de los linfomas de Hodgkin, así como las formas foliculares y difusas de linfomas no Hodgkin de células grandes B.^{2,4,6,7} En cambio, aquellos casos considerados dentro del primer grupo (origen en tejido linfoide de la glándula propiamente dicha), los linfomas más frecuentes son linfomas B de bajo grado de la zona marginal extranodal de tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas); esto puede ser motivo de debate, puesto que conceptualmente hablando las glándulas salivales no son verdaderas mucosas. En este grupo, el segundo lugar en frecuencia corresponde a los linfomas difusos de células grandes B de alto grado, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia asociada a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{6,8} Otras formas menos frecuentemente informadas incluyen linfomas de células T periféricas, anaplásicos de células grandes y linfomas NK/T.⁹

Sin embargo, este intento de dividir a los procesos linfoproliferativos de la glándula salival en dos compartimentos según su origen en general es muy difícil de realizar, tanto desde el punto de vista clínico como patológico ya que, independientemente de su origen, ambos grupos suelen comprometer por igual a ambos compartimentos.¹

Actualmente, con fines prácticos, se acepta que un linfoma es considerado como primario de las glándulas salivales cuando se presenta clínicamente como una masa tumoral que afecte dichas glándulas como la primera manifestación de la enfermedad, independientemente de la posibilidad de afección previa o simultánea de ganglios linfáticos regionales clínicamente inaparente, o que posteriormente haya afecciones ganglionares.^{2,10,11}

Con respecto al compromiso de las glándulas salivales mayores por linfomas de Hodgkin, es un proceso extremadamente infrecuente. Según distintas series, corresponderían entre 3.01 a 14.2% de los procesos linfoproliferativos que afectan a las glándulas salivales mayores, siendo la parótida el sitio más comúnmente involucrado.¹²⁻¹⁶ Se cree que el compromiso del parénquima de la glándula parótida en este tipo de linfomas sería siempre secundario a la afección primaria de los ganglios linfáticos intra y/o paraglandulares.^{1,2}

Los signos clínicos no difieren de los reportados para los de localización nodal. La variante histológica de linfoma de Hodgkin que predomina en esta localización es la forma clásica de tipo esclerosis nodular, seguida de la forma no clásica nodular de predominio linfocítico.^{1,2,13}

En nuestro caso, el estudio histológico e inmunohistoquímico de la lesión nos permitieron establecer el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclerosis nodular de la glándula parótida. Después del diagnóstico, la paciente fue referida para manejo a un centro oncológico. Cuatro meses después de la cirugía, la paciente presentó adenomegalias cervicales derechas, se realizó biopsia de uno de los ganglios linfáticos y se estableció diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular. La paciente inició tratamiento y hasta la fecha tiene una buena respuesta clínica.

Según lo mencionado anteriormente, nuestro caso debe ser considerado como un linfoma primario de la glándula salival, ya que clínicamente se presentó como la primera manifestación de la enfermedad el crecimiento lentamente progresivo de la glándula parótida derecha, asociado a pérdida de peso, sin evidencia clínica de afección ganglionar regional; aunque después haya desarrollado linfadenopatías regionales con afección por la enfermedad, lo cual es un evento esperado.

Con respecto a la etiopatogenia de los linfomas en glándulas salivales, no está esclarecido algún factor etiológico específico. Curiosamente se han descrito algunas asociaciones con otras enfermedades; así, Badve y colaboradores han informado un caso de asociación de un tumor de Warthin de parótida con Linfoma de Hodgkin en un hombre de 76 años.¹⁷

Sin embargo, probablemente la relación más importante es la descrita entre los procesos autoinmunitarios que afectan a las glándulas salivales y el desarrollo de linfomas. Principalmente en los casos de síndrome de Sjögren, en donde el riesgo de desarrollar después un linfoma se incrementa en forma importante, particularmente en pacientes de sexo femenino (aproximadamente el 6%), sobre todo de linfomas no Hodgkin de la zona marginal extranodal tipo MALT.^{1,2,18} En estos

casos, la típica lesión histológica inducida por el síndrome de Sjögren es la denominada sialoadenitis mioepitelial (MESA) o lesión linfoepitelial benigna (BLEL), prefiriéndose el primer término para evitar confusión con las lesiones linfoepiteliales asociadas a linfomas. Además, a partir de la sospecha de que las lesiones linfoepiteliales inicialmente benignas (MESA) puedan transformarse progresivamente en un linfoma, se debe prestar particular atención a los datos que proporciona el estudio inmunohistoquímico u otros métodos moleculares para determinar la clonalidad de la población proliferante. En este sentido, la adquisición "*de novo*" de tejido linfoide en la glándula salival como efecto del síndrome de Sjögren, permite la aparición de un terreno nuevo (que previamente no existía en la glándula salival), en donde por alteraciones secundarias (mutaciones genéticas diversas de causa desconocida) pueda dar lugar al desarrollo de diversas formas de linfomas.

Entre los diagnósticos diferenciales debemos tomar en cuenta otras variantes del linfoma de Hodgkin clásico y no clásico; en este sentido, el hallazgo de las formas lacunares de la célula de Reed-Sternberg, así como el patrón en nódulos separados por bandas fibrosas permiten establecer el diagnóstico de la variante esclerosis nodular de linfoma de Hodgkin. También es importante diferenciarlo de las diversas formas de linfomas no Hodgkin que pueden presentarse en forma más común en la glándula salival, ya que algunas formas de linfomas no Hodgkin difusos de células B de alto grado, linfomas anaplásicos, pueden simular células de Reed-Sternberg; no obstante, la expresión por inmunohistoquímica de CD15, CD30 y LMP-1 en el linfoma de Hodgkin permiten esta discriminación.

Sin embargo, de mucha mayor importancia es el diagnóstico diferencial con procesos reactivos, no neoplásicos, ya que la conducta terapéutica para el paciente es totalmente diferente, considerando además que los procesos reactivos inflamatorios son mucho más frecuentes que las neoplasias linfoproliferativas en glándulas salivales. Sobre todo porque en algunos casos de linfomas de Hodgkin las células de Reed-Sternberg pueden ser muy es-

casas y difíciles de identificar entre el infiltrado inflamatorio mixto. En este sentido, se deben de considerar, como ya se mencionó previamente, procesos inflamatorios de tipo autoinmunitario (como el síndrome de Sjögren) en donde los datos clínicos de afección a otras mucosas son fundamentales para poder establecer este diagnóstico en glándula salival.¹⁸ Otro diagnóstico a considerar es la sialoadenitis crónica esclerosante (tumor de Kuttner), cuya causa puede ser variable, pero cuyo aspecto histológico se caracteriza por infiltrado inflamatorio predominantemente linfoplasmocítico, acompañado de fibrosis y atrofia de los acinos de la glándula salival, la cual tiene diferentes estadios evolutivos según la progresión de la enfermedad. Finalmente, procesos inflamatorios inespecíficos o secundarios a otras enfermedades (como lesiones metastásicas).^{1,2,19}

En conclusión, presentamos un caso muy poco frecuente de linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular primario de la glándula parótida. Y aunque la incidencia de procesos neoplásicos linfoproliferativos en glándulas salivales es extremadamente rara, es importante tenerlos en cuenta cuando se evalúa una glándula salival con importante infiltrado linfoide.

Es necesario también recalcar la importancia de los datos clínicos al momento del estudio histopatológico, ya que son de gran utilidad para poder establecer un diagnóstico con mayor certeza. Asimismo, un minucioso estudio histopatológico es altamente recomendado cuando nos enfrentamos a infiltrados linfoides, siendo en algunos casos necesario el análisis con inmunohistoquímica para poder determinar si la población es policlonal reactiva o monoclonal, e incluso en algunos casos de duda diagnóstica es necesario recurrir a técnicas más específicas como métodos moleculares para poder determinar clonalidad de la lesión, dada la gran trascendencia que puede tener en el paciente el establecer el diagnóstico de proceso benigno o proceso maligno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Check W, Chan JKC. Salivary gland tumors. In: Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002. p. 293-297.

2. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p. 387-402.
3. Tiplady CW, Taylor PR, White J et al. Lymphoma presenting as a parotid tumour: A population-based study of diagnosis, treatment and outcome on behalf of the Scotland and Newcastle Lymphoma Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 414-419.
4. Schmid U, Helbron D, Lennert K. Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathology* 1982; 6: 673-687.
5. Allen EA, Ali SZ, Mathew S. Lymphoid lesions of the parotid. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 170-173.
6. Harris NL. Lymphoid proliferation of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: S94-103.
7. Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 1986; 58: 699-704.
8. Ioachim HL, Antonescu C, Giancotti F, Dorsett B. EBV-associated primary lymphomas in salivary glands of HIV-infected patients. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 87-95.
9. Chan JK, Tsang WY, Hui PK et al. T- and T/natural killer-cell lymphomas of the salivary gland: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of six cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 238-245.
10. Von Stritzky M, Wereldsma JC, Pegels JG. Parotid mass as first symptom of a malignant lymphoma. *J Surg Oncol* 1998; 67: 25-27.
11. Brauneis J, Schroder M, Laskawi R. Manifestation of malignant lymphoma of the head and neck with special reference to the salivary glands. *Laryngorhinootologie* 1998; 68: 607-610.
12. Urano M, Mizoguchi Y, Nishio T et al. Composite lymphoma arising in the parotid gland. A case report. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 89-93.
13. Yench M. Primary parotid gland Hodgkin's lymphoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 338-342.
14. Poyrazoglu E, Cincik H, Gungor A, Cakmak A, Yildirim S. Primary Hodgkin's lymphoma of the parotid gland: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 11: 21-24.
15. Uchinuma E, Abe K, Shioya N. A case of Hodgkin's disease arising from an intraglandular lymph node in the parotid gland. *Br J Plast Surg* 1988; 41: 92-94.
16. Baden E, Al Saati T, Caveriviere P, Gorguet B, Delsol G. Hodgkin's lymphoma of the oropharyngeal region: Report of four cases and diagnostic value of monoclonal antibodies in detecting antigens associated with Reed-Sternberg cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 88-94.
17. Badve S, Evans G, Mady S, Coppen M, Sloane J. A case of Warthin's tumour with coexistent Hodgkin's disease. *Histopathology* 1993; 22: 280-281.
18. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 517-524.
19. Afanas'ev VV, Starodubtsev VS. The differential diagnosis of lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease) and sialoadenitis of the submandibular salivary gland. *Stomatologiya (Mosk)* 1997; 76: 30-31.