

Linfoma de células B como complicación más grave del síndrome de Sjögren

B cell lymphoma as the worst complication on Sjögren syndrome

GABRIELA FRÍAS A,* SAGRARIO HIERRO O**

*Adscrita al Servicio de Dermatología; **Jefa del Servicio de Dermatología; CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

RESUMEN

EL SÍNDROME DE SJÖGREN ES UN PADECIMIENTO FRECUENTEMENTE VISTO POR EL DERMATÓLOGO, EL REUMATÓLOGO Y EL OFTALMÓLOGO, TANTO EN SU FORMA PRIMARIA COMO SECUNDARIA. SIN EMBARGO, POCO SE EXPLORA Y CUIDA LA CAVIDAD BUCAL, DONDE SABEMOS QUE LAS PATOLOGÍAS PUEDEN IR DESDE EL INCREMENTO EN EL NÚMERO DE CARIES Y LA OBSTRUCCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES HASTA, OCASIONALMENTE, EL LINFOMA DE CÉLULAS B. ES DE NUESTRO INTERÉS REVISAR LAS COMPLICACIONES QUE ACOMPAÑAN ESTE SÍNDROME Y RESALTAR EL LINFOMA DE CÉLULAS B ACOMPAÑADO DE TIROIDITIS EN DOS PACIENTES VISTAS EN NUESTRO SERVICIO.

PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE SJÖGREN, LINFOMA DE CÉLULAS B

ABSTRACT

SJÖGREN SYNDROME IS FREQUENTLY TREATED BY DERMATOLOGIST, REUMATOLOGIST, AND OPHTHALMOLOGIST. THIS SYNDROME MAY BE FOUND AS A PRIMARY OR SECONDARY PRESENTATION. LITTLE CARE IS TAKEN ON THE ORAL MANIFESTATION, WHICH MAY BE AS EASY AS DENTAL CARIES, SALIVARY GLAND ENLARGEMENT OR B CELL LYMPHOMAS AS A MAJOR COMPLICATION. IT IS OUR OBJECTIVE TO REVIEW MINOR AND MAJOR COMPLICATIONS SHOWED IN TWO OF OUR PATIENTS.

KEY WORDS: SJÖGREN SYNDROME, B CELL LYMPHOMA

Introducción

El síndrome de Sjögren fue descrito por primera vez en 1933 por ese oftalmólogo sueco, quien definió la triada de xerofalmia, artritis y crecimiento parotídeo como los signos indispensables para el diagnóstico.

En 1960 se identificó la autoinmunidad alterada de este síndrome, el cual se ha clasificado como primario —o síndrome de Sicca— y secundario, en cuyo caso se asocia a cualquiera de los otros padecimientos autoinmunes, como lupus eritematoso, artritis reumatoide, dermatopolimiositis o esclerodermia.

El riesgo de desarrollar un linfoma de células B en estos pacientes es 44 veces mayor que en el común de la población, aunado a muchas otras manifestaciones de cabeza, cuello o sistémicas.

Pacientes y método

Paciente 1

Mujer de 58 años que presenta dermatosis localizada en región parotídea, caracterizada por neoformación de 6 cm en

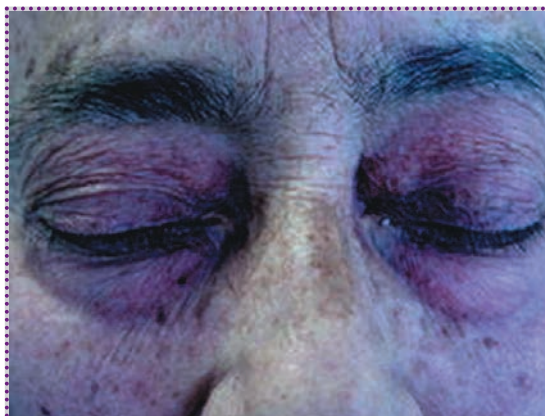
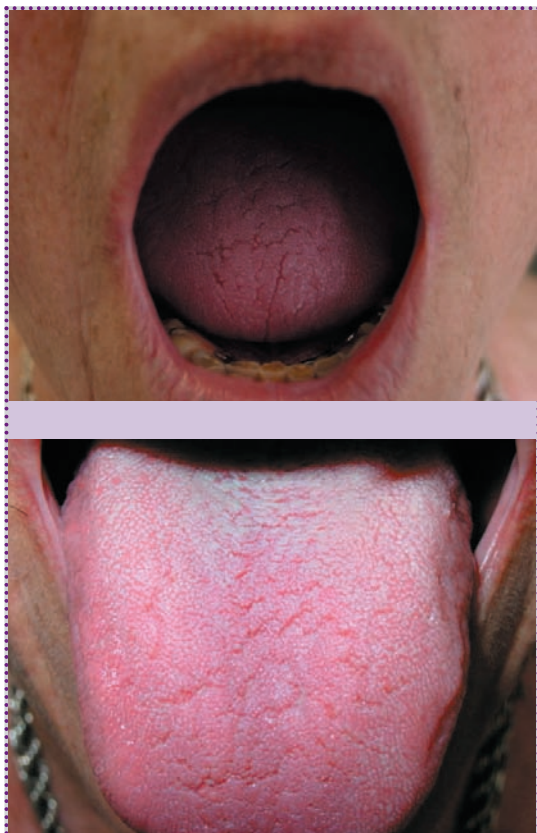


Foto 1. Eritema en heliotropo como signo acompañante de dermatopolimiositis asociada a síndrome de Sjögren.

CORRESPONDENCIA:

Héroes del 47 no. 86, Churubusco Coyoacán, 04122 México, DF.

E-mail: sagangaf@yahoo.com



Fotos 2 y 3. Lengua seca en pacientes 1 y 2.

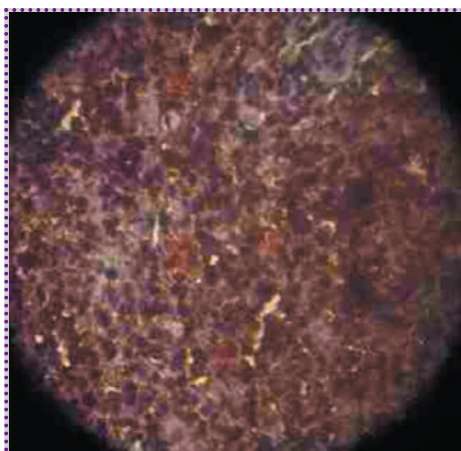


Foto 4. Denso infiltrado de linfocitos B en inmunohistoquímica.

su diámetro mayor, de consistencia firme, asintomática, referida por la paciente como recurrente. Desde hace diez años la paciente cursa con dermatopolimiositis, que ha sido bien controlada de su fuerza muscular, pero la fotosensibilidad y el prurito han sido rebeldes al tratamiento (Foto 1).

Tres años después del diagnóstico de dermatopolimiositis, la paciente inició síntomas del síndrome de Sjögren, y un año después se le diagnosticó tiroiditis autoinmune e incremento del volumen de la glándula salival en forma recurrente (Foto 2).

Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de la neoformación de parótida y se observó un denso infiltrado de células linfoides. El servicio de oncología realizó la escisión, con resultado histopatológico de linfoma de células B.

Paciente 2

Paciente del sexo femenino de 48 años de edad, quien acude a nuestro servicio por presentar una dermatosis localizada en extremidades inferiores, caracterizada por placas de eccema, que a la biopsia de piel no precisó ninguna etiología. Asimismo se aprecia deformidad de las articulaciones secundaria a artritis reumatoide. A la exploración intencionada de mucosa bucal se apreció sequedad de la misma (Foto 3) y se palpó masa en región submaxilar, de la cual se tomó biopsia, reportándose denso infiltrado linfocitario. Fue transferida al servicio de oncología, donde, después de la resección, el reporte de la biopsia es de linfoma de células B de tipo MALT, o asociado a mucosas y de bajo grado de malignidad. Ambas biopsias fueron corroboradas con inmunohistoquímica (Foto 4).

Las pacientes han sido tratadas con prednisona, metotrexate y azatioprina por tiempo prolongado por sus padecimientos iniciales (Foto 5).

Discusión

Desde 1960, cuando se reconoció el síndrome de Sjögren (SS) como una enfermedad autoinmune, en Estados Unidos los estudios epidemiológicos reportan una frecuencia de entre 500 mil a 2 millones de pacientes, lo que equivale a 1–3% de la población general, con una predilección por el sexo femenino nueve veces mayor, y una edad de inicio después de los 40 años.¹

Es sin duda el linfoma no Hodgkin la complicación más grave de este padecimiento, para lo cual no existe relación con el SS de tipo primario o secundario.

Las manifestaciones sistémicas son múltiples, además de las propias del padecimiento, como ojo seco, mucosa bucal y



Foto 5. Cicatriz quirúrgica postresección de linfoma de glándula parótida.

vaginal con sequedad crónica. En cabeza y cuello podemos encontrar disminución de la agudeza auditiva secundaria a la invasión de complejos inmunes a nivel de las estrías vasculares cocleares. Otro de los síntomas infrecuentes es la ronquera, secundaria a lesiones en laringe características, conocidas como *nódulo en bambú*, que corresponden a un nódulo transversal, amarillo o blanco, de la submucosa.

Las manifestaciones tiroideas incluyen la tiroiditis de Hashimoto. 15% de los pacientes con Sjögren cursan simultáneamente con hipotiroidismo, y 50% pueden presentar anticuerpos contra tiroglobulina y antígenos tiroideos microsomales.

Las alteraciones respiratorias pueden ir desde epistaxis secundaria a atrofia de la mucosa nasal, hasta la perforación del septo nasal, que está presente hasta en 13%. La hiposmia, la hipogeusia y cuadros de sinusitis de repetición son parámetros importantes para este diagnóstico. La tos seca o xerotrágica puede conllevar disnea. Radiológicamente es frecuente encontrar engrosamiento bronquiolar, con imágenes en vidrio esmerilado que habrán de diferenciarse de la alveolitis fibrosante, esta última con un predominio en los lóbulos basales.

Los pacientes con síndrome de Sjögren cursan a menudo con náusea y dolor epigástrico secundario a niveles elevados de gastrina, así como a hipopepsinogenemia. La biopsia gástrica revela un denso infiltrado linfocítico o gastritis atrófica.

En 1994, Skopouli describió la asociación de este síndrome con el incremento de enzimas hepáticas hasta en 7%,² con cirrosis biliar primaria por biopsia hepática.

Desde el punto de vista renal, aproximadamente 10% de estos pacientes desarrollan nefritis intersticial, así como acidosis tubular tipo I; esta disfunción renal se cree es secundaria a la hipergamaglobulinemia asociada.

Manifestaciones vasculares

20 a 30 % de las pacientes con este síndrome cursan con vasculitis de pequeños vasos, el infiltrado es linfocitario o neutrofílico, dicha alteración no tiene una manifestación patognomónica, y puede hacerse presente por púrpura palpable, petequias o fenómeno de Raynaud, el cual puede preceder por años a la presentación franca del síndrome de Sjögren.

La vasculopatía leucocitoclástica está más frecuentemente expresada en pacientes con títulos elevados de anticuerpos Ro (SS-A) y La (SS-B), y en forma opuesta, los títulos bajos de estos anticuerpos se observan asociados a vasculitis mononuclear.³

Alteraciones neurológicas

Son diversas y pueden ir desde hemiparesias, crisis convulsivas o manifestaciones cerebelares. Los pacientes con síndrome de Sjögren cursan con mialgias, sin alteraciones enzimáticas, o artralgias, que fácilmente suelen confundirse con las alteraciones de su enfermedad primaria.

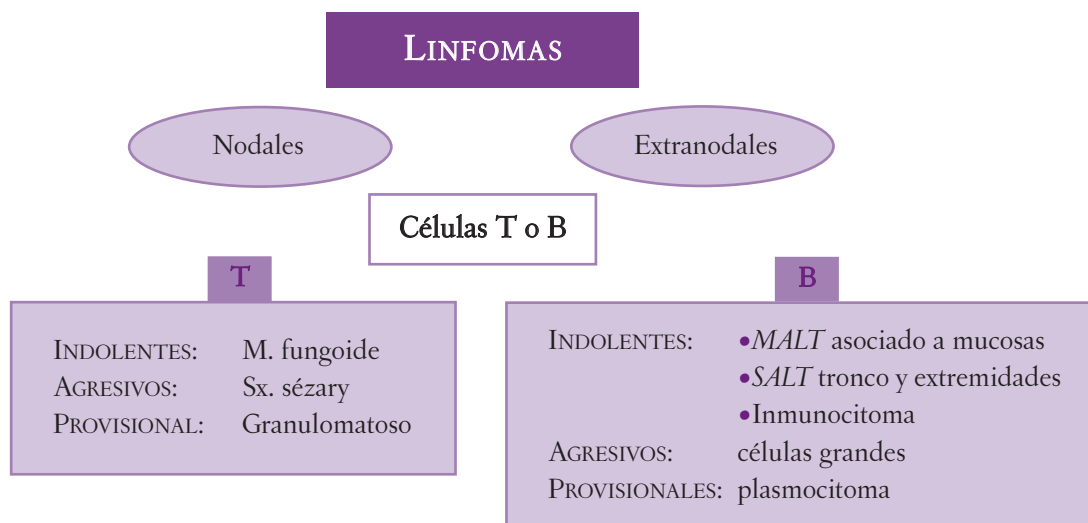
Alteraciones hematológicas

Pueden iniciar por anemia normocítica normocrómica, y 70% tiene una velocidad de sedimentación globular incrementada.

El riesgo de desarrollar linfoma cutáneo o extranodal en pacientes con síndrome de Sjögren es 44 veces mayor que en el resto de la población; el riesgo se incrementa cuando hay asociación a crioglobulinemia monoclonal de tipo II, y se debe sospechar cuando después de cuadros repetidos de aumento de volumen de la glándula parótida, reconocido como sialadenitis mioepitelial, hay persistencia de ese aumento, como es el caso de nuestras dos pacientes. Esa masa cursa asintomática y las pacientes no refieren incremento en la sequedad de las mucosas, adenomegalias u otro síntoma de alerta.⁴

Casi todos los linfomas asociados a síndrome de Sjögren son linfomas B de la zona marginal, y pocos de entre ellos se transforman en linfomas de alto grado (Ver figura).^{5,6}

Aunque la fisiopatogenia no ha sido totalmente dilucidada, se piensa que la estimulación crónica de autorreactividad de las células B está fuertemente implicada.



Recientemente, el grupo de Gasparotto estudió mediante biopsias seriadas de tejido glandular y pulmonar la presencia de un receptor específico, determinado genéticamente por alteraciones tanto de las regiones V (variables) y D (de diversidad) como de las regiones CDR 3, que determinan el comportamiento de las células B y que son susceptibles a variar por estímulos, sea del medio ambiente o del propio huésped, e inclusive en tejidos diferentes, tales como glándula parótida, pulmón u otros.⁷

Conclusiones

Pocas e inespecíficas son las manifestaciones dermatológicas de este síndrome: xerosis, efluvio, sequedad de mucosas en general; sin embargo, nuestra acuciosidad en la exploración física deberá ayudar a la especificidad de las alteraciones más complejas que ponen en riesgo la vida de estos pacientes.

Algunos síntomas suelen confundirse, como las alteraciones hepáticas en pacientes con uso prolongado de esteroides, las artralgias o mialgias, indefinibles en pacientes con artritis o polimiositis; la disfagia de las pacientes con esclerodermia y los fenómenos vasculares. Sin embargo, rutinariamente debemos explorar la boca, con especial énfasis en la lengua, que sin duda es un reflejo de múltiples alteraciones sistémicas, así como el estado de las glándulas parótidas, y si éstas sufren incremento en su volumen, debemos tomar una biopsia.

El tratamiento en ambas pacientes fue resección quirúrgica, así como radioterapia posterior, con una evolución satisfactoria y una buena calidad de vida.

Agradecimientos:

Muchas gracias al estudiante de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, **Álvaro Riera M**, quien ayudó al estudio y resumen de los expedientes clínicos.

REFERENCIAS

1. Mahoney EJ, MD, Spiegel JH MD, FACS. *Sjögren disease*. Otolaryngology Clinics of North America 2003; 36: 14-23
2. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. *Liver involvement in primary Sjögren's syndrome*. Br J Rheumatol 1994; 33 (8): 745-748
3. Watanabe, T MD, PhD; Tsuchida T, MD, PhD; Kanda N, MD, PhD *et al. Anti-α-Fodrin antibodies in Sjögren syndrome and lupus erythematosus*. Arch Dermatol 1999; 135: 535-539
4. Ussmuller J, Reinecke T, Donath K. *Chronic myoepithelial sialadenitis symptomatology, clinical signs, differential diagnostics*. Laryngorhinootologie 2002; 8: 111-117
5. Barnes L, MD, Mires EN, MD, Prokopakis EP, MD. *Primary malignant lymphoma of the parotid gland*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 573-577
6. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. *Diffuse large B cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population-based study of 1 575 cases*. Br J Haematol 2004; 124 (2): 151-159
7. Gasparotto D, De Vita S, De Re V Marzotto. *Extrasalivary lymphoma development in Sjögren's syndrome: clonal evolution from parotid gland lymphoproliferation and role of local triggering*. Arthritis Rheum 2003; 48 (11) 3181-3186