

Linfoma tipo Malt en Síndrome de Gougerot Sjögren*

Dra. Claudia Gutiérrez Gómez,** Dra. Laura Andrade Delgado,*** Dra. Dolores López Vanchelli,****
Dr. Javier Alfaro Rodríguez,***** Dra. María de Jesús Nambo Lucio*****

RESUMEN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la tríada: queratoconjuntivitis, xerostomía y artritis. En el 60% de los casos se presenta una hipertrofia de las glándulas salivales que se conoce como enfermedad de Mikulicz. El objetivo del presente trabajo es comunicar un caso de linfoma Malt de tipo extraganglionar (glándulas salivales) incluido en un síndrome de Sjögren, que no daba sintomatología y no tenía ganglios afectados que se pudieran detectar clínicamente. La parotidectomía biopsia realizada con fines estéticos dio la pauta para un diagnóstico y tratamiento tempranos. Se presenta el caso de una paciente de 49 años de edad con síndrome de Sjögren de cuatro años de evolución, quien solicitó mejoría estética de la cara a expensas de disminución del volumen parotídeo. La valoración preoperatoria incluyó ultrasonido del cuello y valoración por oncología y hematología. Se realizó parotidectomía superficial izquierda con reporte histopatológico de linfoma maligno tipo Malt. Se envió a la paciente con el especialista para estadificación y manejo con quimioterapia. Se presentan los resultados a seis meses y un año poscirugía y quimioterapia. La intervención de cirugía plástica en esta paciente fue definitiva para un diagnóstico y tratamiento tempranos.

Palabras clave: Linfoma, Malt, Sjögren.

SUMMARY

Sjögren Syndrome is a chronicle autoimmune disease characterized by the triad of keratoconjunctivitis, xerostomy and arthritis. Sixty percent of patients have salivary glands hypertrophy known as Mikulicz disease. The objective of this paper is to make a case of type Malt lymphoma known, an extraganglionar one (salivary glands) fixed in a Sjögren Syndrome which does not reveal any symptoms, does not disclose any affected ganglia. The aesthetic parotidectomy in this case allowed an early diagnosis and treatment. The case of a 49-year-old female with a four-year evolution Sjögren Syndrome is reported. She asked her face appearance to be improved decreasing the parotid volume. The preoperative evaluation included parotid ultrasound, as well as hematology and oncology evaluations. A left superficial parotidectomy was performed; the histopathologic report was a Malt type malignant lymphoma. The specialist this patient was referred to made the stadification and the patient received chemotherapy. A six-month and one year follow up and chemotherapy were offered. A plastic surgeon's intervention in this case was determinate for an early diagnosis and treatment.

Key words: Malt, Lymphoma, Sjögren.

* Trabajo presentado como trabajo libre en la Reunión Anual de Residentes y Ex Residentes "Dr. Fernando Ortiz Monasterio" Diciembre 1999, VIII Reunión Anual Sociedad Médica del Hospital Médica Sur, Acapulco Guerrero Marzo 2000; como póster en XXI Congreso Nacional Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva: Mazatlán.

** Cirujana Plástica Certificada. Adscrita al Hospital Médica Sur y Clínica Londres. Ex presidente de la Asociación de Residentes y Ex Residentes "Dr. Fernando Ortiz Monasterio". Miembro de la Academia Mexicana de Bioética. Miembro del Colegio Médico Lasallista. Miembro de AMCPER.

*** Cirujana Plástica Certificada. Clínica Londres.

**** Médica Adscrita al Servicio de Patología. Hematopatóloga. Clínica Londres.

***** Médico Internista. Intensivista y Anestesiólogo. Hospital Ángeles del Pedregal.

***** Hematóloga. Jefatura de la Unidad de Trasplantes de médula ósea: Centro Médico Nacional IMSS. Departamento e Institución a los que se atribuye el trabajo: Clínica Londres, Hospital Médica Sur.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la tríada clásica de queratoconjuntivitis seca, xerostomía y artritis. La infección de las glándulas salivales produce síntomas secundarios a la disminución de la secreción de saliva; con frecuencia cursan con hipertrofia de glándulas parótidas secundarias a infiltración linfocitaria y proliferación de células ductales. Además de infiltración linfocitaria, hay hiperactividad de linfocitos B, como lo confirman los autoanticuerpos circulantes, acompañado de proliferación oligomonoclonal de células B, que origina la presencia de cadenas monoclonales ligeras en suero y orina.¹

La hipertrofia de glándulas salivales y lagrimales se observa en el síndrome de Sjögren y constituye la enfermedad de Mikulicz.

El síndrome de Mikulicz se debe reservar para aquellos casos en que la hipertrofia no se debe al síndrome de Sjögren, sino a una infiltración de dichas estructuras en la leucemia, linfoma maligno, sacoidosis y otras enfermedades.

En un 10-20% los linfomas No Hodgkin debutan con manifestaciones extraganglionares, en cuyo caso las molestias dependerán de la región afectada, como en el presente caso.²

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente del sexo femenino de 49 años de edad, que cursaba con síndrome de Sjögren de cuatro años de evolución, caracterizado por la sintomatología de la tríada clásica de queratoconjuntivitis, xerostomía y artritis, manejada hasta entonces a base de sintomáticos, como metilcelulosa, meticortén y analgésicos.

La paciente consultó por el aumento de volumen en regiones parotídeas de cuatro años de evolución, con dolor ocasional y prurito en la misma región (*Figuras 1 a 3*). A la exploración física se palpaban ambas glándulas parótidas aumentadas de volumen de consistencia uniforme, no dolorosas, sin adenomegalias palpables. Solicitaba mejoría estética de cara por medio de disminución del volumen en regiones parotídeas. Estaba dispuesta a sobrellevar las mo-



Figura 1. Paciente del sexo femenino de 49 años de edad, con síndrome de Sjögren de cuatro años de evolución. Preoperatorio: vista de frente.

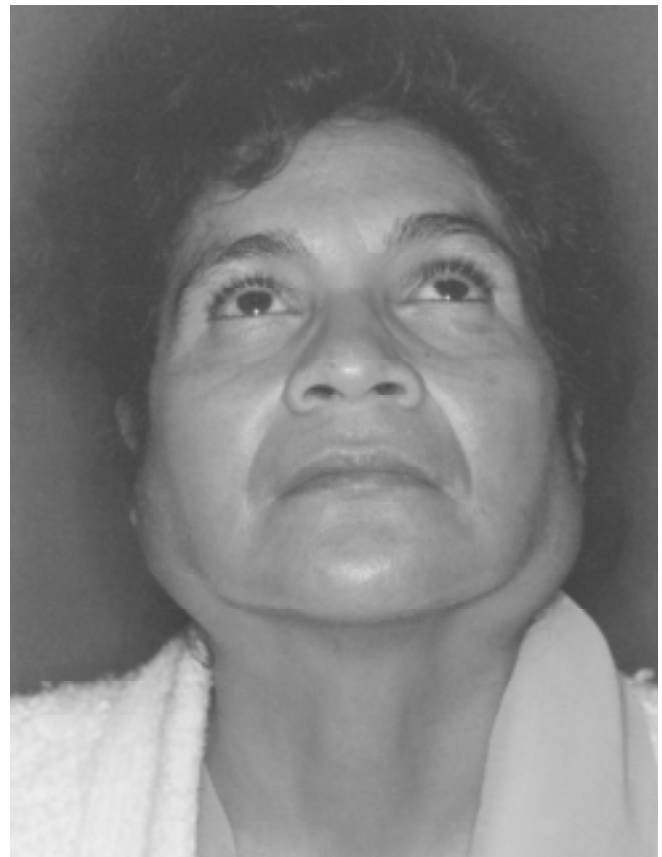


Figura 2. Preoperatorio: vista basal.



Figura 3. Preoperatorio: vista lateral.

lestias de la enfermedad de base, pero no quería seguir pareciendo "Hámster".

El ultrasonido de parótidas reportó glándulas aumentadas de tamaño, con dimensión sagital de más de 7 cm y antero-posterior de aproximadamente 4 cm, de contornos nítidos y ecogenicidad alterada, con múltiples nódulos hipocóicos rodeados por imágenes lineales ecogénicas, que representaban probablemente lóbulos parotídeos reemplazados por infiltración linfocítica; bandas ecogénicas probablemente en relación con tejido conectivo proliferativo. No se observaron imágenes compatibles con ductos dilatados. En Doppler color y Doppler de potencia se observaba vascularidad intensa. Las glándulas submaxilares tenían un aspecto ecográfico normal y no se identificó imágenes compatibles con ganglios. En conclusión, las parótidas estaban aumentadas de tamaño, con un patrón ecográfico sugestivo de síndrome de Sjögren.

Con estos hallazgos se propuso a la paciente parotidectomía superficial bilateral en dos tiempos quirúrgicos. La paciente aceptó y se solicitó exámenes preoperatorios, que revelaron leucopenia de 3.6, con neutropenia de 1.7; hipocolesterolemia y factor

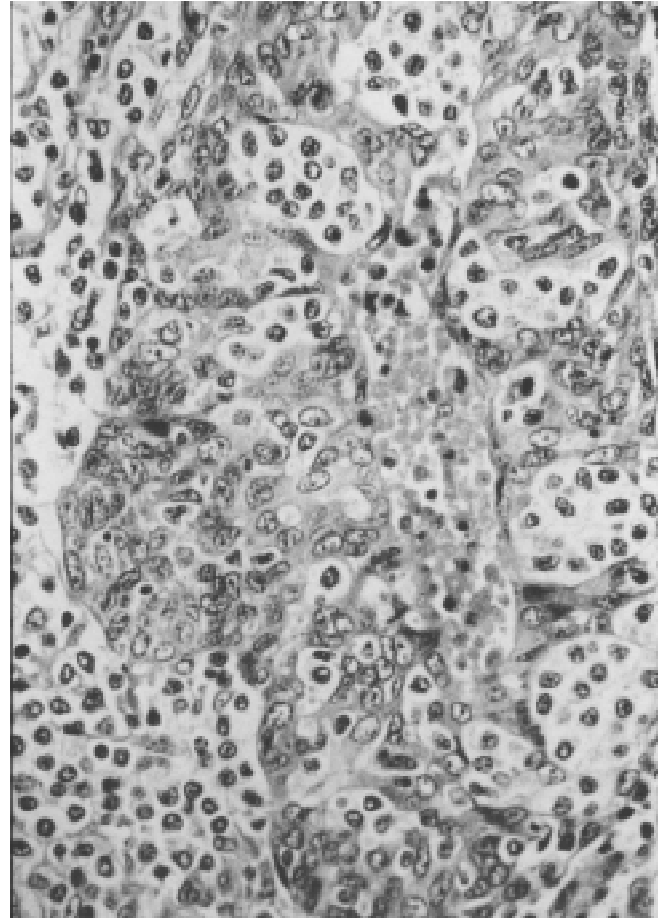


Figura 4. Linfoma tipo Malt: destrucción acinar.

reumatoide (+). El resto se encontraba dentro de límites normales.

El electrocardiograma era normal. La tele de tórax con calcificaciones parahiliares compatibles con ganglios calcificados, se reportó como normal.

Hematología sugirió la utilización de factor estimulante de los neutrófilos en caso de encontrarse por debajo de 1.0.

Oncología contraindicó el procedimiento por tratarse de una cirugía estética.

Se procedió a realizar parotidectomía superficial izquierda, con técnica habitual, dejando canalizaciones y vendaje compresivo. Se administró factor estimulante de los neutrófilos, por no estar acostumbrados a operar pacientes con leucopenia y se temía una complicación de tipo infeccioso. Se envió la pieza quirúrgica a patología como rutina. Se retiró las canalizaciones a las 24 horas y la paciente fue dada de alta, con el nervio facial intacto.

El reporte histopatológico reveló un linfoma tipo Malt (asociado a mucosas) originado en la lesión lin-

foepitelial tipo Mikulicz. No producía cadenas ligeras (*Figuras 4 y 5*) y ya no fue necesario realizar parotidectomía derecha, ya que con el diagnóstico y manejo adecuado de quimioterapia, el volumen disminuyó considerablemente; sin embargo la parotidectomía izquierda fue básica para el diagnóstico temprano. La paciente fue referida al especialista para estadificación y manejo. La tele de tórax, tomografía helicoidal de abdomen y pelvis fueron negativos, catalogándose en estadio I, por lo que se inició manejo con quimioterapia (Oncovin y Genoxal). El resultado a los seis meses (*Figuras 6 y 7*) y un año posparotidectomía y posquimioterapia (*Figuras 8 a 10*) fue satisfactorio.

COMENTARIO

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica lentamente progresiva, que se caracteriza por infiltración linfocitaria de glándulas exócrinas. En un 60% se asocia con la enfermedad de Mikulicz,

que incluye hipertrofia de las glándulas lagrimales y salivales. El síndrome de Mikulicz se debe reservar para aquellos casos en que la hipertrofia se debe a una infiltración por leucemia maligna, sarcoidosis y otras enfermedades; se presenta con más frecuencia en mujeres, en una relación 9:1 con varones. La edad de presentación abarca de los 40 a 65 años.

La queratoconjuntivitis seca (93%) se caracteriza por fotofobia, dolor, escasez o ausencia de lágrimas en grados variables. La xerostomía (90%) se acompaña de hipo o asalia, lengua roja depapilada y dificultad para hablar, masticar y deglutir. En forma habitual las prótesis dentales son mal toleradas y con frecuencia hay caries y caída de piezas dentarias, además de que pueden cursar con parotiditis recidivante.²

La artritis reumatoide se presenta en el 50% de los casos como una artritis reumatoide clásica, con nódulos subcutáneos y seropositividad. También pueden estar afectadas otras glándulas exócrinas, produciendo rinitis, traqueitis, esofagitis, gastritis atrófica, pancreatitis, vaginitis, rectitis, hiposudoración, caída del cabello, etc. Se puede acompañar de manifestaciones sistémicas, como

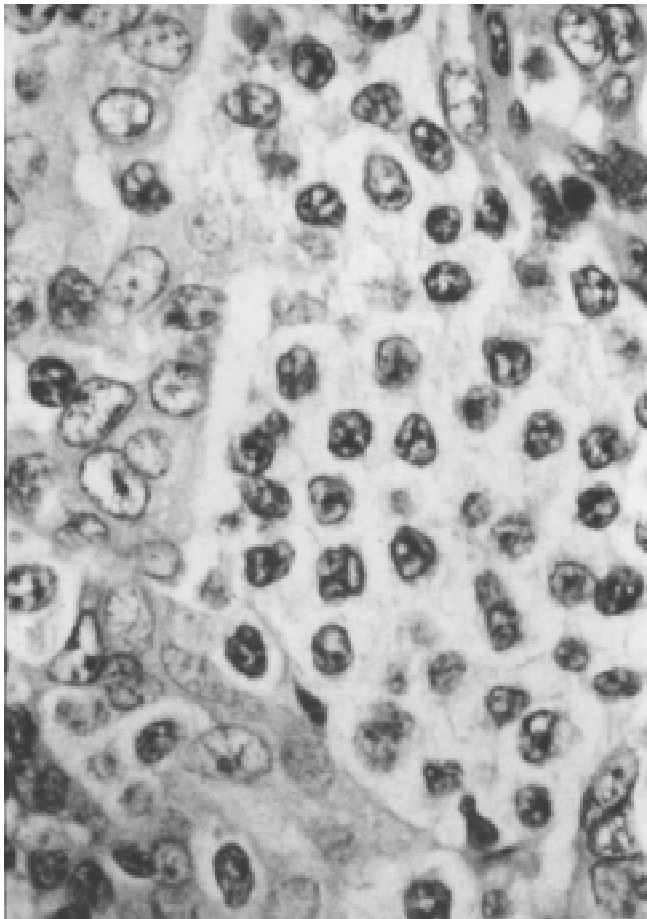


Figura 5. Linfoma tipo Malt: bordes nucleares irregulares, mitosis incompletas y citoplasma fusionado.



Figura 6. Posoperatorio de parotidectomía superficial izquierda y quimioterapia: vista frontal. Control a seis meses.



Figura 7. Posoperatorio. Nótase la integridad del nervio facial. Control a 6 meses.



Figura 8. Posoperatorio: vista frontal. Control a un año.

hepatomegalia esplenomegalia, fenómeno de Reynaud, púrpura, arteritis, lupus eritematoso, neuropatía periférica, escleroderma, polimiositis, etc.

En los pacientes con síndrome de Sjögren pueden aparecer linfomas después de varios años de un curso aparentemente benigno (6%), más frecuente en pacientes cuya enfermedad es generalizada.

La mayoría de los linfomas tienen su origen en las células B. Siempre se debe sospechar pseudolinfomas o linfomas francos cuando se observa de manera prolongada aumento de tamaño de las glándulas salivales principales, adenopatías, nódulos pulmonares, o adenopatías hiliares o mediastínicas.¹

El síndrome de Sjögren sigue siendo prácticamente una enfermedad incurable. Por tanto el tratamiento se encamina al alivio de los síntomas y limitación de los daños locales causados por la queratoconjuntivitis seca, y xerostomía crónicas, por medio de la sustitución de las secreciones que no se producen espontáneamente.

La aparición de linfoma no Hodgking es la complicación más seria de esta enfermedad. Se presenta en más

del 10% de los casos y en su mayoría son linfomas de células B. Cuando se encuentra un linfoma no Hodgking en una localización extraganglionar, el diagnóstico diferencial es más difícil. Se ha reportado una localización hepática del 25 al 50%, óseo en el 5% y en el sistema nervioso central en 1%. Los linfomas rara vez se localizan primariamente en la órbita, corazón, mamas, glándulas salivales, tiroides y suprarrenal.³

Basi de Verona, Italia reportó que dos de 32 pacientes con síndrome de Sjögren presentaban linfoma maligno de la parótida.⁴ El diagnóstico de los linfomas primarios de parótida tiene como característica la dificultad quirúrgica para la toma de biopsia. El pronóstico y tratamiento dependen de su clasificación anatomopatológica y estadificación.

Epidemiología y etiología

Existen varias enfermedades que se asocian a un mayor riesgo de presentación de linfomas, como la inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, las enfermedades autoinmunes, donde se incluye el síndrome de Sjögren, algunos fármacos y agentes químicos, así

como agentes infecciosos, como *Epstein-Barr Helicobacter pylori*.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la sarcoidosis pueden producir cuadros clínicos indistinguibles del síndrome de Sjögren.¹ Las patologías antes mencionadas cursan con infiltración linfocitaria, que es policlonal; diferentes tipos de células están aumentadas, existe linfoproliferación que escapa del control inmunológico y aparecen las neoplasias.

Clasificación

En los últimos 30 años se han utilizado muchas clasificaciones. Las que más empleadas en la actualidad son la "Working formulation", o la de Kiel para los linfomas.

Existe otra clasificación que se conoce como *Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL), que abarca todas las enfermedades linfoides malignas. En ella se incluyen entidades clínicas y anatomopatológicas que no figuraban en las demás clasificaciones y se emplean detallados estudios inmunitarios y citogenéticos para clasificar mejor las diversas enfermedades. La clasificación REAL ha

subdividido a las distintas entidades anatomopatológicas, basándose en la diferenciación de las células B y T y de las células citolíticas naturales (NK).

La importancia de una clasificación histológica es que se aportan índices de predicción sobre la forma clínica de la enfermedad, su respuesta al tratamiento y pronóstico.⁵

Roger, del Hospital de Saint Louis de Paris, reporta que de 16 casos de linfomas no Hodgking, siete fueron en parótida y nueve tipo Malt.

Anatomía patológica

En los linfomas no Hodgking se estudia la estructura arquitectónica general del ganglio linfático, así como la morfología de la célula neoplásica. La importancia de esta clasificación histológica es que aporta índices de predicción sobre la forma clínica de la enfermedad, su respuesta al tratamiento y pronóstico. Los linfomas de la zona marginal, aparecen en sitios ganglionares o extraganglionares y se les denomina linfomas de la célula B monocitoides o linfomas tipo Malt.

Los linfomas que se asocian a tejido de mucosa, glándula normal con organización en lóbulos de dife-



Figura 9. Posoperatorio: vista basal. Control a un año.



Figura 10. Postoperatorio: vista lateral. Control a un año.

rentes tamaños separados por septos de tejido conectivo, presentan tejido linfoide en nódulos no bien estructurados, y algunos carecen de cápsula.

Los linfomas tipo Malt tienen núcleos irregulares y citoplasma pálido de gran tamaño; infiltra las islas de epitelio y reemplaza las acinos y conductos, rodea los nervios y desplaza la grasa y tejido conectivo interlobular y periglandular.

Presentación clínica de los linfomas

Los linfomas se presentan con adenopatías, afección al estado general y dolor óseo. En el 10 al 20% de los casos tienen localización extraganglionar y los síntomas están relacionados con la zona afectada. La estadificación se debe realizar teniendo en cuenta la histología.

El primer paso a seguir para estadificar un linfoma es la comprobación anatomopatológica e inmunológica por el hematólogo. Se deben realizar análisis de sangre con recuento sanguíneo completo, pruebas de función hepática y renal, DHL, ácido úrico y calcio; electroforesis de proteínas séricas, tele de tórax, TAC de abdomen y pelvis, y biopsias de médula ósea. Otros estudios de laboratorio y gabinete pueden ser también muy útiles o esenciales, dependiendo de la estirpe y localización.

El sistema de estadificación de Ann Arbor se ha empleado para determinar el estadio de los linfomas no Hodgking. Este esquema de estadificación se basa en el número de localizaciones tumorales ganglionares y extraganglionares, la situación de los mismos y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos.⁶

En los estadios I y II el proceso se localiza a un lado del diafragma. En el estadio III se afectan ambos lados del diafragma, y el estadio IV se caracteriza por afección linfomatosa extraganglionar.

Esta clasificación se elaboró para los linfomas Hodgkin que se propagan por continuidad a través de los linfáticos y en mucho menor grado por vía hematogena. Como los linfomas no Hodgking se extienden principalmente por vía hematogena es mucho menos válida para este tipo de linfomas.

El diagnóstico de los linfomas de presentación primaria en parótida tiene como característica la dificultad quirúrgica para la toma de biopsia. El pronóstico y tratamiento dependerán de su clasificación anatomopatológica y estadificación.

Tratamiento

La larga evolución de los linfomas no Hodgking indolentes y la ausencia de síntomas en la mayoría de los pacientes cuando se establece el diagnóstico, ha hecho que éstos sean sometidos como primera medida, a una estricta observación, ya que se han reportado remisiones espontáneas hasta en el 23%.

Cuando se inicia el tratamiento este padecimiento es muy sensible, tanto a un solo agente citotóxico como a la quimioterapia combinada. En pacientes sin este tratamiento, la tasa de respuesta completa a un solo agente alquilante como la ciclofosfamida o clorambucilo, oscilan entre el 30 y 60%, con una mediana de duración de la remisión de dos años. Las pautas quimioterapéuticas más agresivas han seguido de remisiones más rápidas y numerosas, pero por desgracia no han modificado claramente la supervivencia total de los pacientes afectados por estos procesos.³

El subgrupo de linfomas Malt se suele tratar con cirugía, acompañada o no de radioterapia local. Como estos procesos tienen tendencia a permanecer localizados durante mucho tiempo antes de diseminarse, la cirugía sigue siendo un recurso terapéutico muy eficaz. La parotidectomía superficial funcional preserva la función de la glándula. Los reportes indican que el 91.4% de los conductos principales están más profundos al nervio facial.

REFLEXIÓN

A pesar de que dos tercios de los pacientes con síndrome de Sjögren cursan con aumento de volumen de las parótidas, no se debe descartar la posibilidad de malignización (síndrome de Mikulicz). Esto justifica los métodos de diagnóstico, como la biopsia por punción,⁷ o parotidectomía-biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moutsopoulos H. Síndrome de Sjögren. En: Harrison TR. *Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill 1999; Cap. 316: 2160-63.
2. Lince E. *Reumatología*. En: Farreras V. *Medicina Interna*. Barcelona: Editorial Marín 1978; Capítulo 15: 962-63.
3. Freedman A, Nadier L. Neoplasias de las células linfoides. En: Harrison TR. *Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill 1999; Cap. 113: 793-813.
4. Biasi D, Mocella S, Caramaschi P et al. Utility and Safety of parotid gland biopsy in Sjögren Syndrome. *Acta Otolaryngol (strockh)* 1996; 116: 896-9.
5. Haynes B, Fauci A. Trastornos del Sistema Inmunitario. En: Harrison TR. *Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill 1999; Cap. 305: 1991-2017.
6. Sarris AH, Papadimitrakopoulou V, Dimopoulos MA et al. Primary parotid lymphoma. The effect of International Prognostic Index on outcome. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 49-56.
7. Cha I, Long SR, Ljung BM, Miller TR. Low-grade lymphoma of mucosa associated tissue in the parotid gland: a case report of fine needle aspiration cytology diagnosis using flow cytometric immunophenotyping. *Diag Cytopathol* 1997; 16: 345-9.

Dirección para correspondencia:

Dra. Claudia Gutiérrez Gómez
Hospital Médica Sur. Puente de Piedra No. 150, T-11,
Consultorio 420, Col. Toriello Guerra, 14050
México, D.F. E-mail: hierrgtz@compaq.net.mx