Linfoma MALT de parótida con compromiso cutáneo

MALT lymphoma of the parotid gland with cutaneous involvement

Sofía Olivares-Blanco*, Eliana Gerez, Florencia Dauría, M^a Amalia-Gómez, Eugenia Miraglia, M^a Michelena, Gabriela Arena y Roxana Maradeo

Servicio de Dermatología, Hospital General San Martín de La Plata, La Plata, Argentina

Resumen

El linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide relacionado con mucosas (linfoma MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) corresponde a un linfoma no Hodgkin de células B y es el tipo de linfoma primario de parótida más frecuente. Este tipo de neoplasia se ha vinculado muchas veces con enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Sjögren (SS) y el lupus eritematoso sistémico (LES). El diagnóstico histopatológico no siempre es simple debido a que lo pueden anteceder lesiones inflamatorias reactivas y confundirlo con ellas. Por lo tanto, es necesario mantener un alto grado de sospecha y elegir métodos de valoración histopatológica que permitan identificar la configuración celular e incluyan valoración del inmunofenotipo. Se presenta un caso clínico de un linfoma MALT de parótida con metástasis cutáneas que permitieron establecer el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento adecuados. Existen pocos casos comunicados de metástasis cutánea por un linfoma MALT de parótida. El interés de esta notificación es destacar un caso de baja incidencia y realizar una revisión de las publicaciones médicas.

Palabras clave: Linfoma MALT de parótida. Afectación cutánea. Metástasis cutáneas

Abstract

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) is the most common type of primary parotid lymphoma, and corresponds to a B-cell non-Hodgkin lymphoma. This type of tumor has been associated many times with autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. Histopathological diagnosis is not always easy because it can be preceded and confused with reactive inflammatory lesions; it is therefore necessary to maintain a high level of suspicion by selecting biopsies which allow to appreciate the histological architecture and to include evaluation of the immunophenotype. We present a clinical case of a parotid MALT lymphoma with cutaneous metastases, which allowed us to arrive at the diagnosis, staging and appropriate treatment. There are few reported cases of cutaneous secondary pathology due to a parotid MALT lymphoma. The interest of this publication is to highlight a case of low incidence and conduct a review of the medical literature.

Key words: Parotid MALT lymphoma. Cutaneous involvement. Skin metastases

Correspondencia:

*Sofía Olivares-Blanco

E-mail: olivaresblanco@outlook.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 21-08-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000041

Disponible en internet: 16-07-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(2):115-120

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los linfomas primarios de parótida son una entidad infrecuente y representan entre el 1% y el 4% de las neoplasias parotídeas y menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH)^{1,2}. Según la última clasificación de linfomas de la OMS, la mayor parte de los linfomas primarios parotídeos corresponde a linfomas extranodales de la zona marginal del tejido linfoide relacionado con mucosas (linfoma MALT), el cual es un tipo de neoplasia de células B^{1,3,4}. El diagnóstico de un linfoma MALT en parótida requiere material de muestra adecuado para analizar la configuración histológica y debe incluir técnicas de inmunohistoquímica para determinar el tipo de población celular y clonalidad para poder diferenciarlo de lesiones inflamatorias reactivas y de otros linfomas. La evolución, desde una hiperplasia benigna hasta una neoplasia, puede ser gradual^{1,2,5,6}, por lo que se requieren en ocasiones varias biopsias hasta determinar el diagnóstico correcto, como ocurrió en el caso descrito a continuación.

Algunas teorías postulan un estímulo antigénico prolongado para el desarrollo de un linfoma MALT. En el caso de la parótida, este estímulo puede originarse por una respuesta autoinmunitaria como la observada en el síndrome de Sjögren; esto explicaría la elevada relación informada en las publicaciones médicas de este síndrome con el linfoma MALT de parótida^{1,6-10}.

Se presenta un caso clínico infrecuente de una paciente con un linfoma MALT de parótida sin enfermedad autoinmunitaria subyacente, en el cual el compromiso cutáneo hizo posible su diagnóstico, estadificación y tratamiento adecuados. El interés de esta notificación es destacar un caso de baja incidencia y realizar una breve revisión de las publicaciones médicas.

Caso clínico

Se comunica el caso de una mujer de 38 años de edad, quien había experimentado aumento de tamaño de la parótida izquierda de cuatro años de evolución, por lo que se realizó una toma de muestra de parótida por aspiración con aguja fina, cuyo informe reveló infiltrados linfocíticos inespecíficos sin caracterización del hallazgo. Con posterioridad se practicó exéresis quirúrgica de la parótida izquierda y este nuevo informe histopatológico describió una lesión linfoepitelial benigna, interpretada como una sialoadenitis crónica.

En los siguientes dos años, la paciente desarrolló lesiones cutáneas en relación con la cicatriz quirúrgica, momento en el cual se valoró en otro centro médico

Figura 1. Tumores eritematosos en la región submandibular izquierda; nótese las cicatrices de biopsias previas sobre las lesiones.

donde se tomó una biopsia cutánea para estudio histopatológico e inmunohistoquímico, cuyo resultado fue un proceso inflamatorio dermo-hipodérmico crónico inespecífico.

Ante la persistencia de dichas lesiones en piel, la paciente acudió al servicio de los autores dos años después. La exploración física revelaba múltiples lesiones tumorales eritematosas de consistencia dura, con tendencia a la coalescencia, de 0.5 a 1 cm de diámetro cada una, localizadas en la región submandibular izquierda en relación a la cicatriz quirúrgica de la parótida resecada (Fig. 1).

De manera concomitante se identificaron dos nódulos subcutáneos de consistencia dura y 1.5 cm de diámetro, localizados en el brazo derecho y el tercio anterosuperior del muslo derecho (Fig. 2), ambos asintomáticos y de reciente aparición. La paciente no presentaba fiebre, pérdida de peso ni afectación del estado general; tampoco contaba al momento del ingreso con otro antecedente relevante para el caso. Se solicitaron estudios de laboratorio con hemograma completo, perfil bioquímico, LDH y serologías de HIV y virus hepáticos con resultados normales.

Figura 2. Nódulos subcutáneos. **A:** en muslo. **B:** en brazo. Son palpables y de consistencia dura.

Se obtuvo toma de biopsia de las lesiones cutáneas del cuello y el muslo derecho, y se solicitó revisión histopatológica de la parótida resecada. El informe de la anatomía patológica de la parótida describió un linfoma no Hodgkin B extranodal de la zona marginal MALT con marcadores CD20 y CD43 positivos, y predominio de las cadenas ligeras kappa sobre las lambda, algo indicativo de que las células eran de origen monoclonal (Figs. 3-5). Los hallazgos histológicos de las lesiones del cuello y muslo mostraron infiltración cutánea por la misma población linfoide que el primario salival y por tanto compromiso cutáneo secundario a la enfermedad subyacente.

Con estos hallazgos se indicaron estudios de extensión y se valoró en los servicios de hematología y gastroenterología. La tomografía por emisión de positrones mostró captación en las cadenas linfáticas cervicales y las zonas cutáneas clínicamente afectadas, pero no evidenció afectación de otros órganos. La biopsia de médula ósea fue negativa para proceso linfoproliferativo B. Se analizaron las biopsias obtenidas por endoscopia de vías digestivas, que descartaron linfoma gastrointestinal.

De manera adicional se descartó síndrome de Sjögren en la paciente al obtener un perfil inmunológico negativo y no tener clínica consistente. Pese al buen pronóstico de los linfomas MALT de parótida, en este caso el compromiso cutáneo a distancia estableció un estadio IV de acuerdo con el sistema de estadificación de los linfomas de Ann Arbor. Se indicó quimioterapia con ciclos mensuales del esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)^{1,4}. La paciente cursa en la actualidad con el tercer ciclo de quimioterapia, con buena tolerancia al tratamiento y evidente reducción clínica de los nódulos cutáneos (Fig. 6).

Discusión

Los linfomas primarios de las glándulas salivares son una entidad infrecuente y representan menos del 5% de las neoplasias salivares y menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH)^{1,2,11}.

Estos linfomas pueden ser nodales o extranodales. Los primeros se originan de los nódulos linfáticos intra-parotídeos y por lo tanto son biológicamente similares a un linfoma de cualquier otro ganglio linfático periférico. Los segundos provienen del tejido parotídeo y poseen mejor pronóstico que los anteriores^{1,5}.

La mayor parte de los linfomas primarios parotídeos extranodales corresponde a linfomas no Hodgkin tipo B y, dentro de éstos, el linfoma de la zona marginal del tejido linfoide relacionado con mucosas (linfoma MALT) es por mucho el subtipo más frecuente, seguido por el difuso de células grandes B y el linfoma folicular^{1,4,11}.

La teoría más aceptada para explicar el desarrollo de los linfomas MALT describe que es posible que un estímulo inflamatorio mantenido promueva una respuesta local de linfocitos contra un blanco antigénico específico, sea infeccioso o autoinmunitario. Este estímulo provocaría una hiperplasia linfoide crónica que luego facilita una selección de un clon neoplásico de linfocitos. Esto podría explicar por qué los linfomas MALT de glándulas salivares, tiroides y estómago suelen ser precedidos por una población linfocítica policlonal: la sialoadenitis del síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto o la gastritis por *Helicobacter pylori*, respectivamente^{1,5-8,10,12}.

Existe una incidencia elevada de LNH de glándulas salivares en pacientes con sialoadenitis relacionada con el síndrome de Sjögren. Esta vinculación aumenta en grado sustancial con el linfoma MALT parotídeo y en menor medida cuando se relaciona con el difuso de células B grandes. Se ha descrito que el riesgo para los pacientes con SS de desarrollar un LNH es 6 veces mayor respecto de la población general, 250 veces mayor de presentar un LNH de la glándula parótida y 1,000 veces mayor de que se trate de un linfoma MALT de parótida^{1,5-8}. También se ha documentado un nexo entre LES y LNH de células B pero en una menor proporción⁸. Por lo tanto, se debe mantener una gran sospecha para un trastorno linfoproliferativo ante un paciente con enfermedad autoinmunitaria conocida que desarrolla masas parotídeas o adenopatías cervicales^{1,5}.

Los linfomas MALT de parótida se presentan más a menudo entre los 50 y 80 años, con una mayor relación con el sexo femenino^{1,3-8,11}. La presentación clínica más

Figura 3. **A:** microscopia de biopsia de parótida; infiltrado de aspecto linfóide que invade el epitelio glandular (HE 200x). **B:** la tinción con citoqueratinas resalta los islotes mioepiteliales de la parótida, destruidos por la proliferación linfóide. **C:** microscopia de biopsia de piel; epidermis conservada; a nivel de la dermis se identifica infiltrado linfóide de células pequeñas y medianas con tendencia a la formación de nódulos (HE 100x).

Figura 4. Inmunohistoquímica. Marcaciones positivas. **A:** CD20. **B:** CD43. **C:** Ki67 de 15%.

Figura 5. En el análisis de cadenas ligeras se observa el predominio de kappa. **A:** sobre lambda. **B:** identificación del origen monoclonal celular.

común del linfoma de parótida es un agrandamiento indoloro de la glándula o un tumor de consistencia blanda asintomático con crecimiento lento^{2, 4-6,11}. En pocas ocasiones se ha diagnosticado tras el estudio de una adenopatía cervical como primera manifestación^{5,7}.

Existen pocos casos notificados en la bibliografía de metástasis cutáneas a partir de un linfoma MALT de

parótida. En una serie de 15 casos de linfoma extranodal de la zona marginal con compromiso cutáneo primario o secundario, sólo dos tenían tumor primario en parótida con uno secundario en piel¹³.

Su correcto diagnóstico puede ser difícil debido a que pueden antecederlo lesiones inflamatorias reactivas y confundirse con ellas y que la evolución de lesión benigna a neoplasia suele ser gradual. Muchas veces se necesitan múltiples biopsias acompañadas de estudios de inmunofenotipo en la evaluación histopatológica^{5,6,12}.

La histopatología típica del linfoma MALT consiste en una proliferación de linfocitos B pequeños y medianos con citoplasma claro y núcleos dentados, similares a centrocitocitos, que se distribuyen y simulan nódulos o pseudofolículos. Es posible encontrar algunas células plasmáticas y blastos en el infiltrado. A medida que avanza el linfoma, estas células centrocitocíticas reemplazan y destruyen a las islas mioepiteliales y los folículos de la glándula. Los islotes mioepiteliales residuales con agregados de células centrocitocíticas pueden considerarse característicos del linfoma MALT, pero requieren

Figura 6. Mejoría clínica parcial tras el tercer ciclo de quimioterapia.

un perfil de inmunohistoquímica para diferenciarse de otros linfomas^{3,5,10}.

Las células plasmáticas alrededor de los folículos linfoides pueden demostrar restricción de cadenas ligeras. Este patrón monoclonal de cadenas ligeras descarta un proceso reactivo, en cuyo caso sería policlonal^{7,10}.

El inmunofenotipo característico incluye la expresión de los antígenos B: CD19, CD20, CD22, CD79a. Suele ser negativo para CD5 y CD10 y los linfocitos neoplásicos pueden expresar positividad para bcl2, pero no es patognomónico^{3,5,7,10}.

Los linfomas tipo MALT se reconocen con facilidad en el bazo, pero es difícil diferenciarlos en los ganglios linfáticos y tejidos linfoides secundarios^{10,11}. Es necesario observar el patrón de distribución de la proliferación linfocítica y determinar su estirpe por inmunohistoquímica; es por ello que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) suele no ser concluyente, como ocurrió en este caso, y se requiere la parotidectomía parcial o total para un mejor estudio^{1,2,6,11,12}.

La extensión de la enfermedad se evalúa a través del sistema de estadificación de Ann Arbor (Tabla 1)¹⁴. La radioterapia está indicada en los estadios I y II, y la quimioterapia en los estadios III y IV. Por lo regular se administra el protocolo CHOP que incluye ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), oncovina (vincristina) y prednisona, junto o no con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab^{1,6,9,15}.

Tabla 1. Clasificación de Ann-Arbor para linfomas no Hodgkin modificada por Cotswold

Estadio	Afectación
Estadio I	Afectación de una región ganglionar aislada (I) o de un solo órgano o sitio extra linfático (IE)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación de un órgano o sitio extra linfático con sus ganglios regionales en el mismo lado del diafragma (IIE)
Estadio III	Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático asociado (IIIE), del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES)
Estadio IV	Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extra linfáticos con o sin ganglios afectados.

La tasa de supervivencia a cinco años se aproxima a 80%, que es excelente en comparación con los linfomas de otro origen^{1,4,6,7,9,12}, pese a lo cual son posibles las recaídas en casi la mitad de los casos en los 18 meses de seguimiento⁷.

Conclusión

Se comunica un caso clínico infrecuente de un linfoma MALT de parótida con infiltración cutánea a distancia. Se destaca el papel del dermatólogo en la identificación del tumor primario, cuyo compromiso cutáneo permitió replantear el diagnóstico informado con anterioridad y efectuar una correcta estadificación del cuadro, para iniciar un tratamiento oncológico adecuado.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Carlos Martín, médico patólogo del caso, por su disponibilidad y las imágenes histopatológicas.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Dispenza F, Cicero G, Mortellaro G, Marchese D. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):639-644.
2. Nassie DI, Berkowitz M, Wolf M, Kronenberg J, Talmi YP. Parotid mass as presenting symptom of lymphoma. *IMAJ* 2010;12:416-418.
3. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon. IARC. 2008:214-217.
4. Su Q, Peng X, Zhou CX, Yu GY. Clinicopathological features and possible prognostic factors in parotid lymphomas. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;51(1):35-42.
5. Simpson R, Sarsfield P. Benign and malignant lymphoid lesions of the salivary glands. *Curr Diagn Pathol.* 1997;4:91-99.
6. Konofaos P, Spartalis E, Katsaronis P, Kouraklis G. Primary parotid gland lymphoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:1-5.
7. Troch M, Formanek M, Streubel B, Mullauer L. Clinicopathological aspects of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the parotid gland: a retrospective single-center analysis of 28 cases. *Head Neck.* 2011;763-767.
8. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-4038.
9. Titsinides S, Nikitakis N, Piperi E, Sklavounou A. MALT lymphoma of minor salivary glands in a Sjögren's syndrome patient: a case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Res.* 2017;8(1):1-7.
10. Fernández F, Espinoza C, Mercado V, Vallejos H. Linfoma MALT de parótida, presentación de un caso clínico y revisión del tema. *Rev Otorrinolaringol.* 2012;72:79-86.
11. Mena-Domínguez EA, Torres-Moriente LM, Millás-Gómez T, Tavárez-Rodríguez JJ. Linfoma primario bilateral de la glándula parótida. *Rev Soc Otorrinolaringol.* 2012;3(22):198-202.
12. Neira C, González J, Arredondo M. Linfoma tipo MALT de la glándula parótida. *Rev Cubana Estomatol.* 2010;47(3):336-340.
13. Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC Jr. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(8):1011-1023.
14. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-1636.
15. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1861.