

## Linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas en paciente con tiroiditis de Hashimoto

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with Hashimoto's thyroiditis

Eiglis Jeanette Bravet Smith<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1940-9589>

Osmel Mollinedo Rangel<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3049-3235>

Anays Acuña Amador<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3949-3506>

Ginet García Cogler<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2230-8332>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de Sagua la Grande, Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [eiglisbs@infomed.sld.cu](mailto:eiglisbs@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas es una variedad poco común y recientemente descubierta del linfoma no Hodgkin. Suele presentarse en la sexta década de la vida, con un predominio del sexo femenino y en sitios como el tracto digestivo, pulmón, riñón, hígado, piel, y solo en el 2 % de los casos, en la glándula tiroides, donde en muchas ocasiones se asocia a la tiroiditis autoinmune de Hashimoto. Su evolución es favorable cuando se diagnostica en estadios iniciales de la enfermedad. Se presenta una paciente de 22 años, con una historia de trastornos endocrinos, perceptibles desde la adolescencia, a quien se le

diagnosticó una tiroiditis de Hashimoto, sobre la que subyacía un linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas, y que evolucionó satisfactoriamente luego del tratamiento quirúrgico.

**DeCS:** linfoma no Hodgkin; neoplasias hematológicas; enfermedad de Hashimoto.

## ABSTRACT

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a rare and recently discovered variant of non-Hodgkin's lymphoma. It usually occurs in the sixth decade of life, with a predominance of females and may be observed in sites such as the digestive tract, lung, kidney, liver, skin, and only in 2% of cases, in the thyroid gland, where in many occasions it is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Its evolution is favorable when it is diagnosed in the initial stages of the disease. We present a 22-year-old female patient with a history of perceptible endocrine disorders since adolescence, who was diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, underlying mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and who evolved satisfactorily after surgical treatment.

**MeSH:** lymphoma, non-Hodgkin; hematologic neoplasms; Hashimoto disease.

Recibido: 17/03/2021

Aprobado: 11/12/2021

Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin constituyen el 4 % de las neoplasias hematológicas y dentro de estos últimos, los linfomas de la zona marginal (MZL) representan aproximadamente el 5 % de los casos. Los MZL afectan las subpoblaciones de linfocitos B y se subdividen en tres entidades diferentes desde el punto de vista histológico, y por ende, en su comportamiento: MZL nodal, MZL



esplénico y MZL extranodal, conocido también como *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT).<sup>(1)</sup>

Los linfomas tipo MALT, maltomas o linfomas de células B monocitoides, fueron descritos por vez primera en 1983 por Peter G. Isaacson y Dennis H. Wright en una serie de pacientes con linfomas B gastrointestinales, de bajo grado de malignidad.<sup>(1,2)</sup>

Histológicamente, los maltomas están compuestos por células de inmunofenotipo B pequeñas y heterogéneas, entre las cuales se encuentran las células de la zona marginal (tipo centrocito), células monocitoides, linfocitos e inmunoblastos. La infiltración linfocitaria se localiza en la zona marginal de los folículos reactivos y alcanza las regiones interfoliculares, donde forman lesiones linfoepiteliales, generalmente se confirman en áreas específicas y no se propagan en zonas donde persisten estímulos antigénicos.<sup>(2,3)</sup>

Los linfomas MALT se diagnostican con mayor frecuencia en la sexta década de la vida, con predominio del sexo femenino de 3/1 y se asocian a la inflamación crónica en enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto, e infecciones por *Helicobacter pylori*.<sup>(1,4)</sup>, representan aproximadamente el 40 % de todos los MLZ, y el 50 % de ellos corresponde a los maltomas gástricos, otras localizaciones menos frecuentes son: Pulmón, riñón, glándulas salivales, mamas, piel, hígado y tiroides.<sup>(1,5,6)</sup>

Solo el 2 % de los maltomas se originan en la glándula tiroides y el número de casos diagnosticados es proporcional a la tiroiditis linfocítica, pues en las regiones geográficas donde esta enfermedad es común, la incidencia, tanto del maltoma tiroideo como del linfoma B difuso de células grandes, es el doble de lo habitual. Las manifestaciones clínicas de esta entidad, no difieren mucho de cualquier otro síndrome tiroideo, por cuanto el diagnóstico definitivo se realiza por estudio inmunohistoquímico.<sup>(6,7)</sup>

Tomando en consideración lo infrecuente y singular que resulta el diagnóstico del linfoma tiroideo MALT y la escasa evidencia científica en relación con dicha



entidad, los autores de este artículo se motivaron a presentar el caso de una paciente con una tiroiditis autoinmune asociada a un linfoma de tiroides MALT que evolucionó de manera satisfactoria, luego del tratamiento impuesto.

### **Presentación del paciente**

Paciente femenina de 22 años, con antecedentes patológicos familiares de hipertensión arterial, tiroiditis autoinmune de Hashimoto (tía materna) y antecedentes patológicos personales de salud aparente. A los 14 años de edad fue llevada por sus padres a su pediatra de área a quien manifestaron su preocupación porque notaban que la talla de la niña era inferior a la de sus contemporáneas, además refirieron que tenía inapetencia marcada, cansancio, somnolencia más allá de lo habitual y manifestaciones catarrales muy frecuentes. Al examen físico se constató que la talla para la edad estaba entre el 3.º y el 10.º percentil y el peso para la talla por debajo del 3.º percentil, se indicó: hematología, química sanguínea, perfil renal, ecografía renal y estudios del perfil endocrino, cuyos resultados estuvieron dentro de valores normales, y ante la ausencia de otras manifestaciones clínicas que permitieran llegar a un diagnóstico concluyente, se relacionó todo el cuadro con los cambios que acompañan a la pre-adolescencia.

Múltiples visitas a su pediatra de área y al Servicio de Pediatría del Hospital «Mártires del 9 de abril», de Sagua la Grande, caracterizaron la adolescencia de la paciente, por persistir los imprecisos síntomas y signos antes descritos, hasta que a los 18 años, la joven acudió a consulta, pues notó un aumento de volumen en la región anterior de su cuello. Durante el interrogatorio practicado por su médico de familia, refirió que hacía varios meses se sentía incómoda en los ambientes fríos y que frecuentemente sufría de constipación y calambres, aún en ausencia de actividad física, relató además, que la menarquía había tenido lugar a los 16 años y se sucedió de un período de trastornos menstruales (amenorrea y oligomenorrea). Dentro de los datos positivos al examen físico, se corroboró que la



piel estaba fría y seca, con discreta palidez cutáneo-mucosa, notorio retraso del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y moderado aumento simétrico y difuso del tamaño de la glándula tiroides (bocio) con superficie irregular, no nodular (Figura 1- A).



**Figura 1-A.** Paciente con tiroiditis autoinmune de Hashimoto.  
A los 18 años.

Se indicaron complementarios que incluyeron hematología, con hemoglobina: 98 g/L, recuento total de leucocitos:  $12 \times 10^9/L$  a predominio de linfocitos (0,64 %), velocidad de sedimentación globular: 53 mm/h, colesterol total: 7,3 mmol/L y triglicéridos: 3,2 mmol/L. La química sanguínea, enzimas hepáticas y el perfil renal mostraron todos los parámetros dentro de valores normales.

Como parte del estudio del perfil endocrinológico se indicó tirotropina (TSH): 8,1  $\mu U/mL$  y tiroxina total ( $T_4$  total): 3,2  $\mu g/dL$ , resultados estos que sostenían el diagnóstico de un hipotiroidismo primario. Se indicó ultrasonido de tiroides que describió: Glándula tiroides cuyo lóbulo derecho mide 19 x 22 x 47 mm, istmo 6 mm y lóbulo izquierdo 18 x 20 x 45 mm, con cambios en su ecotextura, con tendencia a la formación multinodular y aumento de la vascularización, que nos lleva a pensar en las tiroiditis.

Se realizó una biopsia por punción aspirativa con aguja fina (BAAF), cuyo informe corroboró la presencia de un extenso infiltrado inflamatorio mononuclear en el parénquima tiroideo, con predominio de células plasmáticas y linfocitos pequeños, además de centros germinales bien desarrollados, con la presencia de abundante tejido conjuntivo intersticial. Con la sospecha de la naturaleza autoinmune del

trastorno, se buscó la presencia de autoanticuerpos en el suero de la paciente y se detectaron anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea.

Sobre la base de los antecedentes patológicos familiares, los hallazgos imagenológicos que acompañaron la clínica, los resultados de los complementarios practicados y el informe de la BAAF, se diagnosticó una tiroiditis autoinmune de Hashimoto. Se inició tratamiento con levotiroxina sódica tabletas de 0,1 mg a dosis de 3 µg/kg por día y se siguió en consulta mensual durante seis meses, al cabo de los cuales para evaluar la efectividad de la terapéutica impuesta, se repitieron los complementarios del perfil tiroideo y estos mostraron TSH: 17,4 µU/mL y T<sub>4</sub> total: 2,9 µg/dL.

El evidente fracaso de la terapéutica, un discreto aumento del volumen de la glándula tiroides, que se pudo comprobar con el examen físico, unido a la aparición de disfonía, llevaron a practicar una tiroidectomía total, que cursó sin alteraciones. (Figura 1-B)

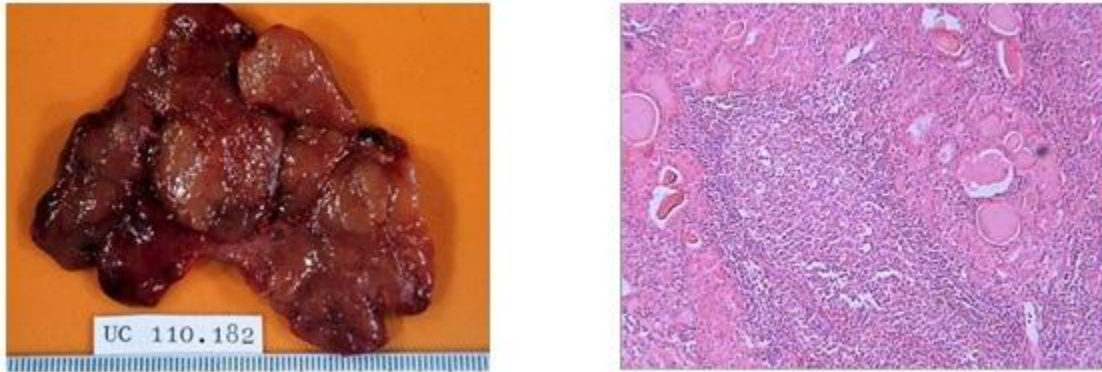


**B**

**Figura 1-B.** Paciente después de tiroidectomizada.

El informe anatomopatológico macroscópico reveló una glándula tiroides con un aumento de tamaño difuso, de consistencia firme, ligeramente nodular y color pálido, con cápsula que mantenía sus contornos intactos. Microscópicamente se constató la presencia de infiltrado mononuclear abundante, con múltiples centros germinales reactivos con manto circundante y zonas marginales que no se expandían abiertamente, acompañado de atrofia importante de los folículos tiroideos (Figura 2). Los hallazgos macroscópicos y microscópicos anteriormente

descritos, permitieron diagnosticar una tiroiditis linfocítica crónica severa (tiroiditis autoinmune de Hashimoto).



**Figura 2.** Aspecto macroscópico y microscópico de la tiroiditis autoinmune de Hashimoto.

El estudio inmunohistoquímico reveló que CD20 fue positivo en los centros germinales y en las células B de la zona marginal y del manto circundante, las células T CD3 positivas tenían una distribución normal, con presencia de folículos circundantes de células B, que se dispersaban dentro de los centros germinales reactivos. Los hallazgos descritos permitieron acuñar el diagnóstico de linfoma extranodal muy temprano de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT temprano), sobreañadido a una tiroiditis autoinmune de Hashimoto.

Como parte del protocolo establecido, se realizó medulograma y tomografía axial computarizada abdominal y torácica y se indicaron además de hematología y química sanguínea, lactato deshidrogenasa, gamma glutamil transpeptidasa, transaminasas, fosfatasa alcalina, proteínas totales, calcio y fósforo. Todos los estudios practicados fueron negativos y los valores de los exámenes de laboratorio estuvieron dentro del rango normal. Por tratarse de una paciente de 19 años, en edad reproductiva, con enfermedad circunscrita a la glándula extirpada y

ausencia de alteraciones sugestivas de enfermedad metastásica, no se le sometió a radioterapia después del procedimiento quirúrgico practicado.

Actualmente, la paciente se mantiene desde hace tres años con una evolución clínica excelente, utilizando una dosis de mantenimiento de levotiroxina sódica de 0,25 mg diarios.

### **Comentario**

El linfoma de tiroides MALT se presenta predominantemente en mujeres de entre 50 y 80 años, y clínicamente puede sospecharse ante un rápido crecimiento glandular, que lleva a la aparición de síntomas compresivos como la disfagia y la disfonía.<sup>(8)</sup> El caso presentado se trata de una fémina en la segunda década de la vida que presentó síntomas vagos de hipotiroidismo durante un largo período de tiempo, datos que lo hacen muy singular, pues no se hallaron informes dentro de la bibliografía consultada que hicieran alusión al diagnóstico de esta enfermedad en una paciente tan joven, con síntomas de lenta aparición.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, al igual que en el caso que se presenta, muestran al comienzo alteraciones de los exámenes complementarios compatibles con un hipotiroidismo primario, e incluso subclínico, sobreañadido a un bocio preexistente, que es consecuencia de que esta variedad de linfoma aparece muy frecuentemente ligado a la tiropatía crónica de Hashimoto, sin embargo, por lo impreciso de los síntomas y signos que ocasiona, muchas veces el diagnóstico se establece cuando ya han aparecido síntomas compresivos, secundarios al aumento de volumen de la glándula, lo cual ensombrece el pronóstico.<sup>(7,9)</sup>

Para confirmar el diagnóstico de esta afección, es necesario hacer uso de estudios inmunohistoquímicos e incluso acudir a técnicas de biología molecular, pues en ocasiones las lesiones linfoides no neoplásicas pueden simular morfológicamente linfoma primario de tiroides, tanto linfoma B difuso de células grandes, como de tipo MALT.<sup>(8)</sup>





La evolución, pronóstico y tratamiento de los linfomas primarios de tiroides depende fundamentalmente del tipo histológico, así, el linfoma MALT, a diferencia de los linfomas B difusos de células grandes, cuyo pronóstico es sombrío, tiene por lo general, un curso silente y puede ser tratado según la extensión del tumor al momento del diagnóstico, mediante cirugía, radioterapia o una combinación entre ambas. Cuando el diagnóstico se realiza en un estadio no avanzado de la enfermedad, lo que equivale a un bajo grado de malignidad, la respuesta al tratamiento es favorable.<sup>(10)</sup>

La enfermedad localizada responde adecuadamente a la tiroidectomía total o radiación, con una respuesta de más del 90 %, lo que permite recomendar la cirugía como terapia primaria,<sup>(8)</sup> en este caso se optó por la cirugía, por no existir respuesta favorable al tratamiento impuesto y fundamentalmente, por la aparición de síntomas compresivos muy leves, independientemente de que no se acompañaron de un aumento de volumen glandular acelerado, que justificara la aplicación de radioterapia de inicio. Luego de la tiroidectomía, no se optó por la radioterapia por tratarse de una adolescente en edad reproductiva, que en el postoperatorio fue sometida a una serie de estudios que descartaron la presencia de enfermedad metastásica.

El linfoma tiroideo MALT es una neoplasia infrecuente del tejido linfoide que se asocia con frecuencia a la tiroiditis autoinmune de Hashimoto, el diagnóstico conclusivo se realiza con el empleo de estudios inmunohistoquímicos y tiene una tasa de supervivencia elevada, cuando es diagnosticado en estadios tempranos de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juárez-Salcedo LM, Conde-Royo D, Quiroz-Cervantes K, Dalia S. Use of anti-CD20 therapy in follicular and marginal zone lymphoma: a review of the literature. *Drugs in Context* 2020 [internet]. 2018 [citado 9 mar. 2019];9:[aprox. 8 p.].



Disponible en: <https://drugsincontext.com/use-of-anti-cd20-therapy-in-follicular-and-marginal-zone-lymphoma:-a-review-of-the-literature>

2. Frómeta Neira C, González Gómez JM, Arredondo López M. Linfoma tipo MALT de la glándula parótida. Rev Cubana Estomatol [internet]. 2010 [citado 20 jul. 2020];47(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/2675>

3. Nazario Dolz AM, Domínguez González EJ, García Orozco L, Matos Tamayo M, Falcón Vilariño C. Linfoma tipo Malt pulmonar: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Cub Cir [internet]. 2014 [citado 20 jul. 2020];53(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932014000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000200007&lng=es)

4. Moya-Martínez R, Cruz-Toro P, Callejo Á, Domènech I. Linfoma de la zona marginal de glándula parótida. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [internet]. 2018 [citado 20 jul. 2020];40(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-05582018000400187&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582018000400187&lng=es)

5. Sasaki Y, Shiozawa E, Watanabe N, Homma M, Noh JY, Ito K, Takimoto M, Yamochi-Onizuka T. FOXP1-IGH translocation in thyroid extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). Leuk Res [internet]. 2020 [citado 20 jul. 2020];95:[aprox. 36 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534365/>

6. Buendía López EC, Armenta San Sebastián J, Medina Castro JM, O'Shea Cuevas G, Botello Ortiz CH, Roveló Lima JE. Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide. Gaceta Mex Oncol [internet]. 2015 [citado 20 jul. 2020];14(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000127>

7. Romero Guadarrama MB, Macías Díaz DM, Hernández González MM, Durán Padilla MA, Williams Jacques D, Avisai Alcántara V. Linfomas primarios de glándula tiroides. Aspectos histopatológicos de tres casos. Rev Med Hosp Gen



Mex [internet]. 2008 [citado 20 jul. 2020];71(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17634>

8. Porto Varela M, Montiel A. Linfoma primario B tipo malt en glándula tiroides. Cir Parag [internet]. 2014 [citado 25 jul 2020];38(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-04202014000100009](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-04202014000100009)

9. Cordero-Diez MM. Linfoma tiroideo. A propósito de un caso. Endocrinol Nutr [internet]. 2006 [citado 25 jul. 2020];53(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-resumen-linfoma-tiroideo-a-proposito-un-S157509220671073710>

10. Sander R, Guerrero V, Muñiz J, Galindo J. Linfoma B en glándula tiroides: informe de un caso en paciente nonagenario. Rev Esp Geriatr Gerontol [internet]. 2017 [citado 18 jul. 2018];52(2):[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-estadisticas-S0211139X16000494>

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

