

SECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Mikulicz como parte del síndrome de Sjögren. Reporte de un caso

Dr. Sergio Eustolio Hernández-Da Mota*, Dr. Rafael Horacio Cornejo-Ballesteros**

RESUMEN

Introducción: El síndrome o enfermedad de Mikulicz se refiere a un trastorno benigno, no unánimemente aceptado, caracterizado por hipertrofia de glándulas salivales, pudiendo involucrar también glándulas lagrimales. Las causas pueden ser variadas pero la presencia del síndrome de Sjögren es una de ellas, aunque poco usual.

Caso clínico: Se describe caso de paciente masculino de 29 años de edad quien cursó desde hacía dos años con aumento de volumen a nivel de párpados superiores y de región submandibular en forma bilateral. Inicialmente se pensó en una variante de linfoma pero la biopsia demostró una infiltración linfoproliferativa benigna compatible con enfermedad de Mikulicz. Se logró documentar también la presencia de queratitis sicca no así de sintomatología o evidencia de xerostomía.

Discusión: Aunque la asociación de enfermedad de Mikulicz y síndrome de Sjögren es poco usual, conviene tomarla en cuenta como diagnóstico diferencial, sobre todo en presencia de masas infiltrativas que involucren glándulas lagrimales y salivales en forma concomitante.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren, enfermedad de Mikulicz, hipertrofia glandular.

SUMMARY

Introduction: Mikulicz disease is a benign disorder characterized by the presence of salivary and lachrymal gland hypertrophy. Causes of this condition include multiple diseases like Sjögren syndrome, although this is considered an uncommon association.

Case report: A 29-year-old male patient complained of enlargement of his superior eyelids and submandibular area for a 2-year period. Initially, diagnosis was of lymphoma-like disease, which was excluded based upon a biopsy specimen that showed a benign lymphoproliferative lesion that is present in Mikulicz disease. Keratitis sicca was documented in the patient but there was no clinical evidence of xerostomia.

Discussion: Although association between Mikulicz disease and Sjögren syndrome is unusual and controversial, it should be considered as a differential diagnosis in all infiltrative lesions that involve salivary and lachrymal glands.

Key words: Sjögren syndrome, Mikulicz disease, salivary gland hypertrophy.

INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmune, lentamente progresiva caracterizada por infiltración linfocitaria de las glándulas exócrinas dando como resultado ojo seco y sequedad oral (1, 2). Por otro lado, el síndrome o enfermedad de Mikulicz se caracteriza por la presencia de hipertrofia de glándulas salivales y lagrimales acompañada ocasionalmente también de ojo seco (3, 4). Existe aún hoy en día controversia de si ambas entidades forman

parte de una misma enfermedad y algunos autores no consideran al síndrome de Mikulicz como una entidad clínica separada. De hecho, algunos de ellos describen la hipertrofia de las glándulas salivales como presente en una cierta proporción de los casos de síndrome de Sjögren, sobre todo de la variedad primaria.

En todo caso, la presencia de signos y síntomas de queratitis sicca con hipertrofia glandular constituye una presentación poco común de estas entidades (5-8). Es importante destacar que existe riesgo de malignidad en la hipertrofia glan-

*Oftalmólogo-retinólogo. Clínica David. Unidad oftalmológica y Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

**Médico internista-reumatólogo. INNNSZ. Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Sergio E. Hernández Da Mota. Blvd. García de León 598, Col. Nueva Chapultepec, C.P. 58280. Morelia, Michoacán, México.

Teléfono: 01(443)3144362.

E-mail: tolodamota@yahoo.com.mx



Fig. 1. Aspecto clínico de la hipertrofia de glándula lagrimal (a) y submaxilar (b), del lado izquierdo (flechas).

dular, algo que se debe considerar en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con presencia de este cuadro (1).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 29 años de edad que consulta por presentar abultamientos en ambos párpados superiores y en regiones submaxilares de aproximadamente dos años de evolución (Figura 1).

Inicialmente había sido tratado con diagnóstico de blefaritis crónica, con esteroide y antibióticos tópicos sin haber mejoría del cuadro. Se realizó biopsia de glándula salival submaxilar con la cual se hizo un diagnóstico inicial de linfoma de bajo grado complementado con estudio de inmunofenotipo que se mostró compatible a linfoma linfocítico de células T. Posteriormente, en el segundo estudio histopatológico se determinó se trataba de infiltrado inflamatorio linfocitoplasmocitario acinar benigno que, a su vez, se complementó con estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales contra marcadores CD-3, CD-57, Ki-67 y Bcl-2 resultando positivos y la inmunomarcación compatible con sialadenitis crónica epimioepitelial. Lo anterior descartó la posibilidad manejada inicialmente, de linfoma de células T.

Los estudio de biometría hemática, anticuerpos antinucleares, anti-HIV 1 y 2, antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos totales contra virus de hepatitis C resultaron negativos. También los anticuerpos anti SS-A (Ro) y anti SS-B (La) resultaron negativos, así como el factor reumatoide. El estudio de β -2 microglobulina como marcador de linfoma resultó con niveles de 1892 ng/ml (valores de referencia: 604-2157 ng/ml) realizado por quimioluminiscencia. Las pruebas de función hepática resultaron normales.

A la exploración funcional, se determinó una agudeza visual de 20/20 en ambos ojos y movimientos oculares normales. La exoftalmometría fue de 18 mm en ambos ojos sin pre-

sencia de distopia orbitaria. Se apreció un aumento de volumen del tercio externo de ambos párpados superiores con presencia de masas de consistencia blanda, móviles sin adherencias a planos profundos. La apertura palpebral fue de 11mm en ambos ojos con una función del elevador de 18 mm. La prueba de Schirmer I fue de 5 mm en OD y de 7 mm en OS.

Usando la tinción con fluoresceína se pudo apreciar la presencia de puntillero de predominio en tercio medio corneal (Figura 2) y conjuntival con tiempo de ruptura de la película lagrimal de tres segundos. El resto de la biomicroscopía de segmento anterior y posterior fue normal.

DISCUSIÓN

Dentro de las manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren se incluyen síntomas relacionados con disminución

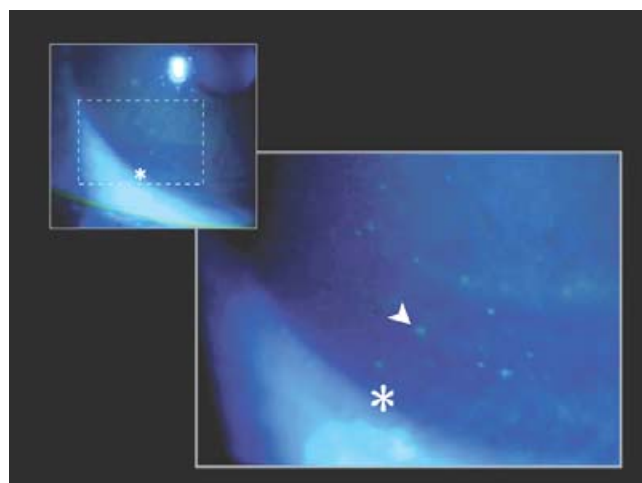


Fig. 2. Queratitis puntiforme (flecha) con patrón de tinción con fluoresceína compatible con queratitis sicca. *: Ampliación para ver con mayor detalle el área de la queratitis.

en la producción de saliva y de lágrima. En la mayoría de los pacientes, la sintomatología inicial puede ser leve y progresar a lo largo de hasta 8 a 10 años hasta manifestarse en forma florida. La dificultad para deglutir alimentos secos y para hablar en forma fluida, la presencia de mucosa oral eritematosa y con secreciones salivales pegajosas son datos de xerostomía. En nuestro paciente no se pudieron documentar clínicamente datos de xerostomía. Sin embargo, las alteraciones en la producción lagrimal fueron por demás evidentes.

Puede encontrarse agrandamiento de las glándulas parótidas hasta en dos terceras partes de la variedad primaria de la enfermedad pero es raro verla en la forma secundaria. Las manifestaciones extraglandulares incluyen: artritis, fenómeno de Raynaud, linfadenopatía, vasculitis, involucro renal y pulmonar, esplenomegalia y neuropatía periférica entre otras. Dentro de los hallazgos de exámenes de laboratorio de rutina puede haber presencia de anemia normocítica-normocrómica leve, factor reumatoide positivo en hasta 50% de los casos, independientemente de que el paciente curse o no con artritis. El hallazgo de anticuerpos antiribonucleoproteínas como SS-A (Ro) y SS-B (La) tiene una sensibilidad de hasta 90% pero su negatividad no descarta el diagnóstico (1). Exámenes como la biopsia de glándulas salivales menores (9) y la sialografía (10) también son de ayuda diagnóstica en casos especiales como el presentado.

Dentro del diagnóstico diferencial, sobre todo tomando en cuenta el agrandamiento glandular, se deben tomar en cuenta infecciones virales, como influenza, virus Epstein-Barr, coxsackievirus A, HIV, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, hiperlipoproteinemias y pancreatitis crónica (1).

En el caso de la enfermedad de Mikulicz, ésta se caracteriza por hipertrofia de glándulas salivales y lagrimales con presencia de hiposecreción de las últimas (11). Algunos autores consideran que el síndrome de Mikulicz está constituido por lesión linfoproliferativa benigna que ocasiona el agrandamiento glandular, o bien se utiliza el término para abarcar entidades causales como sarcoidosis, leucemia, etc (4, 7). Otros han descrito a estas dos últimas como parte del síndrome de Sjögren correspondiendo a una variante dentro del espectro de la misma enfermedad e inclusive denominándolo síndrome de Mikulicz-Sjögren (9). Existen descritas también algunas diferencias que se presentan por inmunohistoquímica (8). El que parece ser el consenso actual, es el primero.

Independientemente de las controversias en cuanto a la clasificación de todas estas entidades que ha existido a lo largo de la historia, la presencia de hipertrofia glandular salival con datos de hipertrofia de glándula lagrimal en forma concomitante y queratitis sicca, constituye una presentación poco común de este grupo de enfermedades.

Es de interés académico desde el punto de vista oftalmológico ya que en las dacrioadenitis o tumefacciones de la glándula lagrimal se debe tomar en cuenta estos diagnósticos dentro de toda la miriada de posibles etiologías que in-

cluyen desde infecciones de etiología bacteriana adquiridas de forma exógena hasta entidades neoplásicas tanto malignas como benignas. Ejemplo de esto es el adenoma pleomórfico de la glándula lagrimal.

Cabe mencionar el riesgo latente que, aunque bajo (5-10%), tienen las entidades que cursan con hipertrofia crónica de glándulas exócrinas de malignizarse de desarrollar linfomas de bajo grado. En nuestro caso existió confusión diagnóstica quizás porque no se tomó la evolución clínica del padecimiento de más de dos años en el estudio del inmunofenotipo que, si bien tiene sensibilidad elevada en cuanto a la detección de linfomas, su especificidad no lo es tanto. La clínica aunada al segundo estudio histopatológico, con el complemento de marcadores de inmunohistoquímica y los niveles normales de β -2 microglobulina pudieron descartar la neoplasia. Conocemos, empero, el riesgo de malignización de las sialadenitis crónicas, razón por la cual los pacientes que sufren de este desorden deben permanecer bajo vigilancia estrecha, sobre todo con este último marcador tumoral.

El tratamiento es esencialmente, en el caso de la queratitis sicca, sustitutivo a base de preparados como carbómeros, metilcelulosa, alcohol polivinílico, etc. para disminuir la sintomatología presente. La pilocarpina vía oral también ha demostrado ser de utilidad al incrementar las secreciones salivales y lagrimales (1).

El uso de esteroides e inmunosupresores tiende a ser controvertido y no existe evidencia contundente que muestre una modificación de la historia natural de la enfermedad, existiendo el riesgo inherente de efectos adversos ya bien documentados con el uso de estos fármacos, sobre todo en forma crónica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, toxicidad hepática y depleción medular entre muchos otros.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Mikulicz, teniendo como causa el síndrome de Sjögren, constituye una asociación poco común que debe ser tomada en cuenta, sobre todo en el marco del diagnóstico diferencial de afecciones que cursen con hipertrofia de glándulas lagrimales como el adenoma pleomórfico y la dacrioadenitis de etiología infecciosa, entre otras.

REFERENCIAS

1. Haralampos MM. Sjögren's syndrome. En: Eugene Braunwald. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15ava edición. New York, McGrawHill; 2001. p. 1947-49.
2. Rybakova MG. Autoimmune diseases of the salivary glands. *Arkh Patol* 1979; 41(11): 85-90.
3. Kelly DR, Spiegel JC, Maves M. Benign lymphoepithelial lesions of the salivary glands. *Arch Otolaryngol* 1975; 101(1):71-5.
4. Piper HF. 100 years of the Mikulicz syndrome. *Gesnerus*. 1990; 47(1): 83-94.

5. Leban SG, Stratigos GT. Benign lymphoepithelial sialoadenopathies. The Mikulicz/Sjögren controversy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38(5):735-48.
6. Lee S, Tsirbas A, McCann JD, Goldberg RA. Mikulicz's disease: a new perspective and literature review. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(2):199-203.
7. Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K. The significance of disease-independence in Mikulicz's disease-revival interests in Mikulicz's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2006; 29(1):1-7.
8. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1666-73.
9. Ili S, Arsi L, Milosavljevi I, Strbac M, Tomasevi G. Diagnosis of the Mikulicz-Sjögren syndrome using biopsy of the minor salivary glands. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(6):615-20.
10. Yamazaki M, Ohmori K, Takinami S, Iizuka T, Fukuda H. Sialography (the fourth report)-Sjögren syndrome and Mikulicz disease. *Rinsho Hoshasen* 1984; 29(1):79-84.
11. Calguneri M, Kisacik B. Mikulicz's syndrome: old disease and new view. *J Rheumatol* 2007; 34(9):1941.