



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Reporte de casos

Enfermedad de Mikulicz: reporte de un caso Mikulicz disease: a case report

Rosa Milanés Pérez, MD*, Lady Morales Valdés, MD**, César Redondo, MD***,
Elsa Martínez Muñoz, MD****

* Especialista en Otorrinolaringología. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

** Residente de III nivel, Otorrinolaringología, Universidad de Cartagena.

*** Especialista en Patología. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

**** Residente de II nivel, Patología, Universidad de Cartagena.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: Marzo 10-2012

Revisado: Mayo 1-2012

Aceptado: Junio 2-2012

Palabras clave:

glándulas salivales, glándulas
lagrimales, sialoadenitis.

Key words:

Salivary Glands, Lacrimal Apparatus,
Sialadenitis.

RESUMEN

La enfermedad de Mikulicz, descrita por Johann von Mikulicz-Radecki en 1888, constituye una patología benigna que compromete de manera simétrica las glándulas lagrimales y salivares. Su causa es desconocida; sin embargo, se ha asociado con el síndrome de Sjögren, pero la patogénesis de ambas entidades es distinta. En el síndrome de Mikulicz se ha observado un aumento de la concentración sérica de IgG4 e infiltración linfocitaria en las glándulas salivales y lagrimales. En cuanto al tratamiento, se ha demostrado una adecuada respuesta a los glucocorticoides, sobre todo en estadios tempranos de la afección.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 31 años, con un curso de siete años de evolución, caracterizado por crecimiento indoloro y progresivo de las glándulas lagrimales y submaxilares, sin xerostomía ni xerofthalmia. El estudio histopatológico evidencia infiltración linfoproliferativa benigna compatible con enfermedad de Mikulicz.

ABSTRACT

Mikulicz's disease was described by Johann Von Mikulicz-Radecki in 1888, it is a benign condition that involves symmetrically lacrimal and salivary glands, its etiology is unknown. It has been associated with Sjogren's syndrome, being the pathogenesis of both diseases different. It has been observed in Mikulicz syndrome an increased serum IgG4 and infiltration of abundant plasmatic cells in lacrimal and salivary glands. It has shown an adequate response to glucocorticoids especially in early stages of the disease.

Correspondencia:
ladymorales27@hotmail.com
rmilanesp@unicartagena.edu.co

We report a case of a female patient 31 years old, with an evolution of 7 years of painless, progressive growth of the lacrimal glands and submaxillary gland without xerostomia or xerophthalmia. Histopathological examination shows benign lymphoproliferative infiltration compatible with Mikulicz disease.

Introducción

La enfermedad de Mikulicz fue descrita por primera vez por el Dr. Johann von Mikulicz-Radeckien el año 1888, como una rara afección que afectaba las glándulas salivares y lagrimales, en las cuales el tejido glandular era reemplazado por tejido linfoide (1, 2). Por su parte, en 1927, Schaffer y Jacobsen la clasificaron en dos tipos, basados en que algunos pacientes tenían enfermedades subyacentes, como leucemias, sarcoidosis, linfomas, tuberculosis y sífilis, por lo cual estos casos fueron llamados síndrome de Mikulicz, y los casos no asociados con otras patologías los denominaron enfermedad de Mikulicz (2, 11).

En su reconocimiento clínico se advierte un crecimiento simétrico, indoloro, bilateral e idiopático de las glándulas lagrimales y salivares. Característicamente, en la enfermedad de Mikulicz no se detecta alteración de la función glandular (1, 3). De otro lado, se han reportado casos de la entidad asociados con síntomas nasales, como hiposmia, que fue reversible con el uso de glucocorticoides (7).

La definición de enfermedad de Mikulicz se basa en los siguientes criterios (2, 9, 7):

1. Confirmación visual de crecimiento simétrico y persistente de las glándulas lagrimales y salivares mayores.
2. Infiltración monocelular prominente en el tejido glandular.
3. Exclusión de otras enfermedades que podrían tener igual sintomatología.

Es una patología que aparece con mayor frecuencia en el sexo masculino, en edades entre los 50 y 60 años, y la mayoría de pacientes que la padecen no presentan queratoconjuntivitis seca, teniendo en cuenta que la función glandular es normal (9).

Los estudios de imagen, como la TAC, muestran un crecimiento difuso y simétrico de las glándulas lagrimales y salivares, y la ecografía revela imágenes hipoeoicas e irregulares sin otros hallazgos y no se evidencia el signo del árbol de manzana presente en la enfermedad de Sjögren (2).

Los estudios de laboratorio pueden revelar hipergammaglobulinemia, y los anticuerpos anti SS-B y SS-A. Otra característica importante es el aumento de IgG4 encontrado en la mayoría de pacientes con enfermedad de Mikulicz, que no se ha observado en las otras enfermedades del tejido conectivo (9).

Los pacientes con esta patología evolucionan en forma adecuada al tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas (de 30 a 40 mg/día), durante un lapso aproximado de dos meses, y, de acuerdo con la respuesta, una dosis de mantenimiento de 10 mg/día, sola o en combinación

con agentes inmunosupresores, como el Mízoribine, un agente usado en pacientes con trasplante renal y algunas enfermedades del colágeno, como artritis reumatoidea, observándose disminución del volumen glandular (4, 8).

El diagnóstico diferencial es importante, sobre todo con el síndrome de Sjögren y el tumor de Kuttner. Este último se define como una sialoadenitis esclerosante, que se caracteriza por un crecimiento asimétrico de la glándula submaxilar (5).

Reporte de caso clínico

Paciente femenina de 31 años, quien ingresó al Servicio del Otorrinolaringología del Hospital Universitario del Caribe con un cuadro de siete años de evolución, caracterizado por aumento de volumen de las regiones submandibular y supraorbitaria bilateral, no doloroso, no asociado a otros síntomas, tales como xerostomía, xerofthalmia o pérdida de peso. No se documentaron antecedentes personales ni familiares de importancia.

Al examen físico se observó: paciente con adecuada apariencia general, aumento de las glándulas lagrimales y submandibulares, de manera bilateral, simétricas, no dolorosas, de consistencia dura y superficie multinodular. No se palparon otras masas a nivel cervical. El resto del examen otorrinolaringológico estuvo dentro de límites normales (figuras 1 y 2).

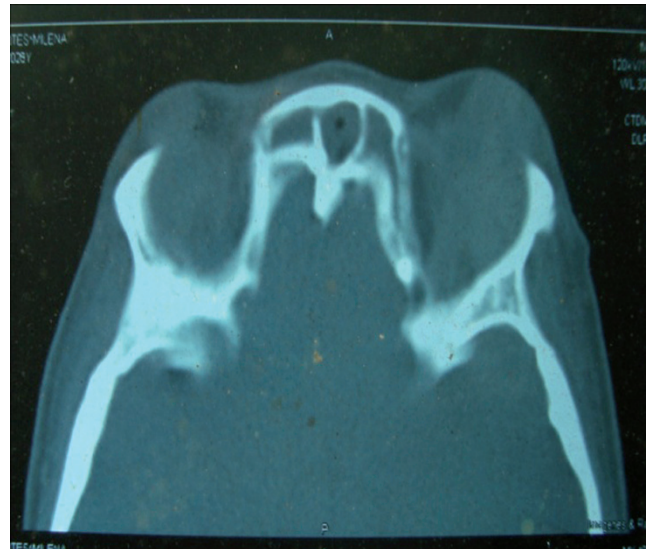
Estudios de imagen aportados: ecografía cervical del 2008, que reporta glándulas submaxilares aumentadas de tamaño, de contornos irregulares, en forma bilateral, simétricas, sin observar lesión tumoral, y se concluye que se trata de sialoadenitis submaxilar bilateral. TAC de órbitas: se aprecia aumento difuso de las glándulas lagrimales bilaterales, sin otras alteraciones en las estructuras intraoculares (figuras 3 y 4).

Se solicitan estudios complementarios para descartar enfermedades del tejido conectivo u otras patologías: ANA, ANCA, cuadro hemático, extendido de sangre periférica, radiografía de tórax y Bacaf de glándulas salivales, los cuales se reportaron dentro de parámetros normales: ANA: 33,1 unidades; ANCA: no reactivo; hemograma: Hb: 12,6 gr/dl, Hto: 37,3%, leucocitos: 7.900/mm³; índices hemáticos dentro de límites normales; extendido de sangre periférica: celularidad normal en número y morfología.

Anticuerpos anti SSA (RO) negativo: 3,98 UE/ml; anti SSB (LA): negativo 2,69 UE/ml, anti RNP: negativo 2,61; anti SM: negativo 3,21; anticuerpos anti DNA: no reactivos; Elisa para VIH: negativo, VSG: 15 ml/1 hora; RA test:



Figuras 1 y 2. Aumento bilateral y simétrico de glándulas submandibulares y lagrimales.

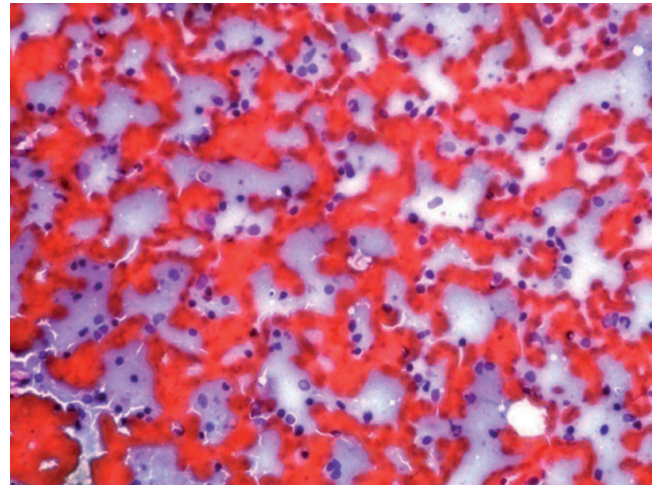
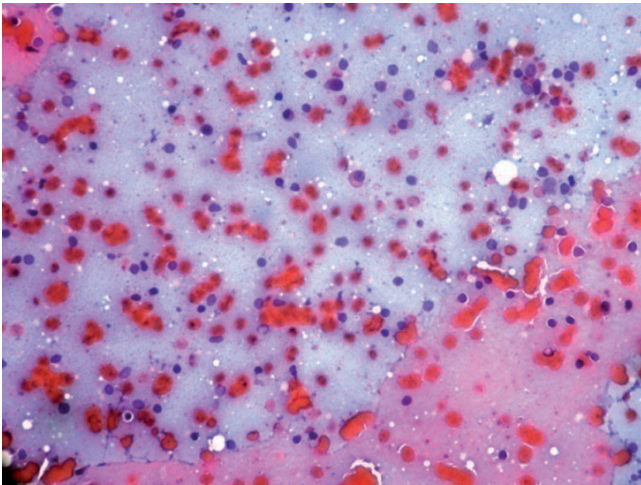


Figuras 3 y 4. TAC de órbitas: aumento difuso de glándulas lagrimales.

negativo, menor de 8 UI/ml; PCR: negativo, menor de 6 mg/L; VDRL: no reactivo.

El reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (Bacaf) de glándula submaxilar muestra un fondo limpio, con abundante celularidad, representado por gran cantidad de linfocitos, plasmocitos y algunos macrófagos con cuerpos tingibles, asociado a la presencia de estructuras epiteliales, constituidas por hojas de células ductales rodeadas por linfocitos. El análisis se considera satisfactorio, compatible con sialoadenitis linfoepitelial (enfermedad de Mikulicz) (figuras 5 y 6). Se practica inmunohistoquímica y los cortes de tejido muestran un denso infiltrado, constituido por linfocitos maduros y plasmocitos con cuerpos de Russel, histiocitos y bandas de tejido fibrocolágeno; se realizan marcadores por inmunoperoxidasa para CD20, CD3, CD5, CD10, CD38, CD56, cadenas ligeras kappa y lambda, CD30, CD15, PAX5,

Ki67. El CD20 es positivo en la población linfoide B. El CD3 y el CD5 son positivos en población linfoide, la cual tiene un ligero predominio; el CD10 es negativo, evidenciando positividad en algunos centros germinales. El CD38 confirma la presencia de abundante población plasmática. El CD30 evidencia aislados inmunoblastos. El índice de proliferación celular medido por Ki67 es de aproximadamente 30%. Los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos corresponden a un infiltrado crónico linfoplasmocitario severo. Se descarta la posibilidad de neoplasia hematológica. Se inicia tratamiento médico con corticosteroides orales (prednisolona, 20 mg/día), con mejoría significativa de sus lesiones después de 45 días de tratamiento (figuras 7, 8 y 9).



Figuras 5 y 6. Extendido de Papanicolaou en un campo de 10x. 5. Extendido con fondo limpio y abundante celularidad, representada por linfocitos maduros sueltos y algunos plasmocitos. 6. Áreas con fondo hemorrágico.



Figuras 7 y 8. Disminución del volumen de las glándulas lagrimales y submaxilares.



Figura 9. Apariencia física de la paciente 45 días después de iniciado el tratamiento con glucocorticoides.

Discusión

La enfermedad de Mikulicz es una patología rara, que se caracteriza por aumento simétrico, bilateral y difuso de las glándulas submaxilares y lagrimales, en la mayoría de los casos sin otra sintomatología asociada (2, 3).

Dentro del diagnóstico diferencial de esta rara patología se encuentra el síndrome de Sjögren, pero con una diferencia clínica específica, porque no hay alteración funcional de las glándulas excretoras (salivares y lagrimales) y responde de manera satisfactoria al uso de esteroides orales (3, 5). Sonográficamente, el síndrome de Sjögren presenta un patrón de sialectasia globular que no se ha observado en los pacientes con enfermedad de Mikulicz. También se advierten estas diferencias: la enfermedad de Mikulicz se presenta entre la quinta y sexta décadas de la vida; tiene un ligero predominio por el sexo masculino; los anticuerpos antinucleares por lo general son negativos, al igual que los

anticuerpos anti SSB y SSA y la infiltración por IgG4 en los plasmocitos, y la tasa de apoptosis es baja. Por el contrario, el síndrome de Sjögren se presenta en etapas de la vida más tempranas (cuarta y quinta décadas), es más frecuente en el sexo femenino, con una relación 20:1. La disfunción de las glándulas salivares y lagrimales y la positividad de los anticuerpos antinucleares son características relevantes en este síndrome, y el patrón histológico se caracteriza por apoptosis de las células acinares y ductales (2).

Entre los criterios diagnósticos para esta enfermedad se encuentran: 1) aumento persistente bilateral por más de tres meses de las glándulas submaxilares, lagrimales o parótidas; 2) patrón de infiltración linfocítica de una lesión linfoepitelial benigna en estudio histopatológico; 3) aumento de los niveles de IgG4 en suero; 4) IgG4 presente en los plasmocitos en un estudio histológico; 5) alta sensibilidad a los esteroides; 6) no hay presencia de patrón globular en el sialograma; 7) baja positividad para anticuerpos anti RO yanti LA (2).

La sialoadenitis linfoepitelial cursa con cambios macroscópicos de las glándulas salivales, caracterizándose por agrandamiento difuso o formación nodular, color amarillo o marrón, parecido al tejido de los ganglios linfáticos, que podemos confundir en algunas ocasiones con neoplasias verdaderas. La arquitectura general de las glándulas, como el aspecto lobular y la presencia de cápsula, se mantiene (12).

Al inicio de la sialoadenitis linfoepitelial los ductos salivales se dilatan y se rodean de un pequeño infiltrado linfoide. Después el infiltrado linfocítico aumenta de manera gradual y reemplaza el parénquima, con formación de centros germinales e infiltración del epitelio ductal adyacente; con el tiempo se condensan los ductos y pierden completa o parcialmente sus luces, lo que genera las lesiones linfoepiteliales (12, 13).

Las lesiones linfoepiteliales se caracterizan por denso infiltrado inflamatorio crónico, con formación de folículos, y en áreas interfoliculares hay presencia de una población mixta policlonal de linfocitos B, linfocitos T, inmunoblastos dispersos, histiocitos y un número marcado de plasmocitos, acompañados de agregados cohesivos de epitelio ductal proliferativo (12, 13). Sin embargo, se tiene información de que estas características se observan no solo en esta patología persistente y destructiva de las glándulas, sino también en el síndrome de Sjögren (14).

Conclusión

La enfermedad de Mikulicz, aunque es una patología rara y de muy baja frecuencia, debe ser tenida en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de las entidades que afectan las glándulas lagrimales y submaxilares. Aunque su fisiopatología no es bien conocida, la respuesta a los glucocorticoides los convierte en el tratamiento de elección y mejora la apariencia física del paciente.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado

REFERENCIAS

- Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: Analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral and Maxillofacial Pathology*, September 2005; Vol. 100, No. 3.
- Shimizu M, Moriyama M, Okamura K, Kawazu T, Chikui T, Goto TK, et al. Sonographic diagnosis for Mikulicz disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009; 108: 105-113.
- Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K and Takeuchi T. Mikulicz's Disease and Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 1666-1673.
- Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H. Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. *Rheumatology*, 2005; 44: 1322-1323.
- Hernández-Da Mota SE, Cornejo-Ballesteros RH. Enfermedad de Mikulicz como parte del síndrome de Sjögren. Reporte de un caso. *Rev. Mex Oftalmol*, julio-agosto 2008; 82 (4): 256-259.
- Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura H, Imai K, Himi T. Clinicopathologic similarities between Mikulicz disease and Küttner tumor. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*, 2010; 31: 429-434.
- Takano K, Yamamoto M, Kondo A, Himi T. A case of reversible hyposmia associated with Mikulicz's disease. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2009; 141: 430-431.
- Ito S. Treatment of Mikulicz's disease with Mizoribine. *Inter Med*, 2010; 49: 1313-1314.
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*, 2006; 16: 335-340.
- Maynard J. Recurrent swellings of the parotid gland, sialectasis and Mikulicz's syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, August 1979; Vol. 72.
- Hird A. Mikulicz's Syndrome. *British Medical Journal*, 1949: 416-418.
- Eveson JW, Nagao T. Diseases of the Salivary Glands. En: Leon Barnes, Ed. *Surgical Pathology of the Head and Neck*. Third Edition, Pittsburgh, Pennsylvania, US, 2008, pag. 501-505.
- Di Palma S, Simpson RHW, Skalova A, Leivo L. Major and Minor Salivary Glands Pathology. Ed. of the Head and Neck, 2006, Springer, New York, pag. 163.
- Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Isshiki H, Ohara M, Suzuki C, et al. Mikulicz's disease and Systemic IgG4-Related Plasmacytic Syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2008; 31 (1): 1-8.