



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SIALADENITIS ESCLEROSANTE CRÓNICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

OSCAR ROJAS BARRERA

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mis padres, hermanas, primos, tíos y abuelos,
porque con ustedes no existe ausencia alguna.*

*A mis amigos, porque en todos estos años
me han ayudado a entender que la amistad
es una fuente inagotable de sinceridad.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	05
1. GLÁNDULAS SALIVALES	06
1.1. Generalidades	06
1.2. Anatomía	07
1.3. Histología de las glándulas salivales	08
1.4. Vascularización e inervación	20
2. SIALADENITIS ESCLEROSANTE CRÓNICA	22
2.1. Antecedentes	22
2.2. Definición	23
2.3. Etiología	24
2.4. Patogenia	27
2.5. Hallazgos histológicos	32
2.6. Inmunohistoquímica para IgG e IgG4	36
2.7. Análisis inmunohistoquímico	38
2.8. Métodos de diagnóstico	42
2.8.1. Aspiración citológica	43
2.8.2. Sonografía (ultrasonido)	48
2.8.3. FDG-PET, PET/CT de cuerpo completo	52
2.9. Diagnóstico diferencial	57
2.10. Tratamiento	66

3. TUMOR DE KÜTTNER, PARTE DE LAS ENFERMEDADES ESCLEROSANTES RELACIONADAS CON IgG4.	67
3.1. Dacrioadenitis esclerosante crónica	67
3.2. Colangitis esclerosante primaria	68
3.3. Pancreatitis autoinmune	70
CONCLUSIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

INTRODUCCIÓN

La sialadenitis esclerosante crónica, es una entidad muy poco conocida debido a que es escasamente mencionada en la literatura. Este desconocimiento de parte de los cirujanos dentistas ha ocasionado no incluir esta patología dentro del diagnóstico diferencial con neoplasias, con todo lo que esto implica, tanto para el paciente como para la elección del tratamiento adecuado.

La principal controversia sobre esta enfermedad ha recaído en su etiología, ya que, numerosas son las propuestas que han tratado de explicar la causa y el desarrollo de la enfermedad; a pesar de esto, en los estudios recientes se ha demostrado que se trata de una enfermedad autoinmune, la cual se produce por un aumento en la producción de IgG4, análogamente a lo que se produce en otras enfermedades esclerosantes.

Las implicaciones que se presentan en la sialadenitis esclerosante crónica involucran alteraciones físicas, morfológicas y fisiológicas de las glándulas salivales.

La sialadenitis esclerosante crónica se presenta principalmente en la glándula submandibular, sin embargo, no es una enfermedad exclusiva de esta glándula salival y mucho menos es una lesión glandular aislada, ya que esta incluida dentro del grupo de “enfermedades esclerosantes relacionadas con IgG4”, una afectación sistémica que involucra a varias glándulas excretoras.

Por estos motivos, es importante que los cirujanos dentistas tengan un conocimiento actualizado y adecuado sobre este padecimiento, tanto para un acertado diagnóstico, tratamiento y una posible sospecha de afectación multiglandular en presencia de la sialadenitis esclerosante crónica.

1. GLÁNDULAS SALIVALES

1.1. GENERALIDADES

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreción de tipo merocrina, que vierten su contenido en la cavidad bucal. Tienen a su cargo la producción y secreción de la saliva, la cual humedece y protege la mucosa bucal. La saliva ejerce además acciones anticariogénicas e inmunológicas, y participa en la digestión de los alimentos y en la fonación.²⁵

Las glándulas salivales se clasifican, de acuerdo a su tamaño e importancia funcional, en glándulas salivales mayores y menores. Las glándulas salivales mayores son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores. Se trata de tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral, que desembocan a ella por medio de sus conductos principales. Se denominan respectivamente: parótida, submandibulares y sublinguales.²⁵

Las glándulas salivales menores, secundarias o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa de los órganos del sistema bucal. Se designan de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, se estima que el ser humano posee una cantidad de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por cortos conductos.²⁵

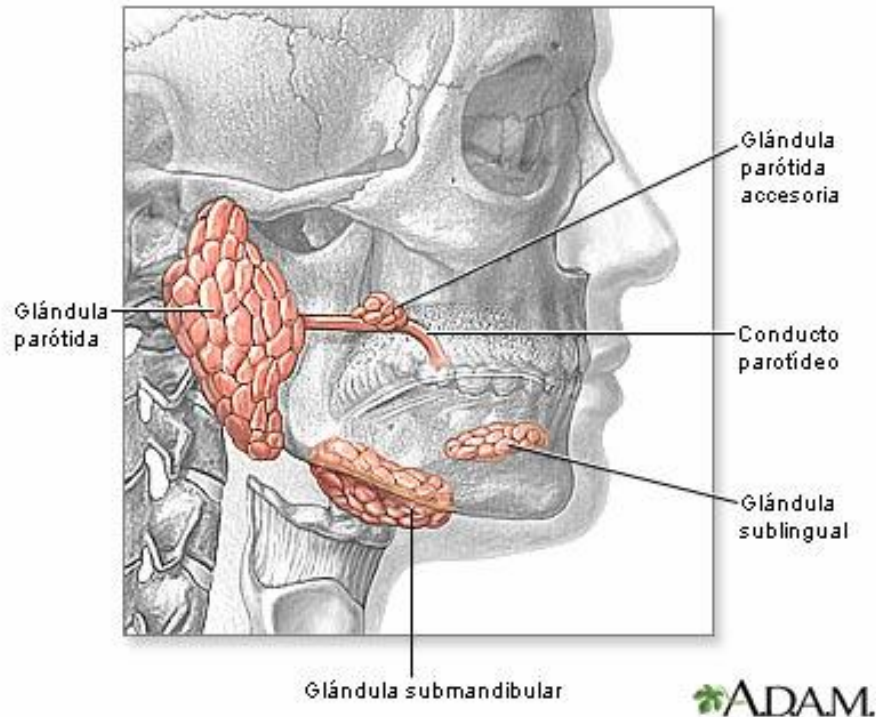
Las unidades secretoras de las glándulas salivales están representadas por ácinos o adenómeros, los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores. Ambas estructuras, ácinos y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas. El parénquima deriva del epitelio bucal, y está acompañado y sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimático. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos y

parasimpáticos que controlan la función glandular. En las glándulas mayores el tejido conectivo constituye una cápsula periférica, de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos o lobulillos.²⁵

1.2. ANATOMÍA

Glándula submandibular

Cada glándula submandibular se sitúa a lo largo del cuerpo de la mandíbula, en parte por encima y en parte por debajo de la mitad del cuerpo de la mandíbula; también, en parte superficial y en otra parte profunda al músculo milohioideo. El conducto submandibular, de unos 5 cm de longitud, se origina en la porción de las glándulas ubicada entre los músculos milohioideo e hiogloso. En su tránsito de la porción lateral a la media, el nervio lingual gira por debajo del conducto submandibular, que se dirige hacia adelante para abrirse en uno a tres orificios sobre una pequeña papila sublingual a lado de la base del frenillo lingual. La irrigación arterial de la glándula submandibular proviene de la rama submentoniana de la arteria facial. Las venas acompañan a las arterias. La glándula submandibular está inervada por fibras parasimpáticos presinápticas secretomotoras, conducidas desde el nervio facial hasta el nervio lingual por el nervio de la cuerda del tímpano, que establecen sinapsis por las neuronas postsinápticas del ganglio submandibular. Estas últimas fibras siguen a las arterias hasta alcanzar la glándula, junto con las fibras postsinápticas vasoconstrictoras del ganglio cervical superior. Los vasos linfáticos de la glándula submandibular drenan en los ganglios cervicales profundos, en particular en el ganglio yúgulo-milohioideo.^{25, 27}



Glándulas salivales mayores³⁰

1.3. HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Adenómeros

Los adenómeros o ácidos son agrupaciones de células secretoras de aspecto piramidal, de las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del ácido. Si bien la forma de estos adenómeros o piezas terminales puede variar, según la glándula, desde esféricos hasta globulares alargados, se ha generalizado el termino “ácido” para todos ellos. A partir de cada ácido se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del ácido.²⁵

Existen tres variedades de ácidos, de acuerdo a su organización y al tipo de secreción de sus células: ácidos serosos, mucosos y mixtos.

- Los ácidos serosos son pequeños y esferoidales, están constituidos por células serosas, las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas.²⁵

Las células del ácino están unidas lateralmente unas con otras mediante complejos de unión cuya localización depende de la existencia o no de canalículos intercelulares. En el primer caso, las uniones estrechas u ocluyentes se ubican en el fondo de los canalículos; en el caso contrario se disponen más apicalmente. Los complejos de unión entre las células acinares mantienen unidas las células vecinas y delimitan dos dominios celulares diferentes: a) el dominio apical, que a menudo se extiende en sentido lateral por los canalículos intercelulares, y que está implicado en la secreción de los componentes salivales y en los intercambios iónicos y, b) el dominio basolateral, a través del cual tienen lugar diferentes tipos de intercambios entre las células y el estroma conectivo. Lo que permite mantener la función específica de los elementos celulares.^{25, 28}

La liberación de los gránulos se produce por un mecanismo de exocitosis dependiente del ion calcio. La exocitosis implica la fusión de la membrana de cada gránulo secretor con la membrana plasmática apical, de manera que el contenido del gránulo sale al exterior, sin pérdida de la porción citoplasmática de la célula, proceso conocido como secreción merocrina. La exocitosis es seguida de la recuperación de las porciones de membrana correspondientes a los gránulos de citoplasma.²⁵

La proteína más abundante aportada a la saliva por los ácinos serosos es la amilasa salival o ptialina, una enzima que degrada al almidón y el glucógeno, desdoblándolos en maltosa y otros fragmentos. La mayor proporción de amilasa salival es producida por las glándulas parótidas y en segundo lugar por las submaxilares.²⁵

-Los ácinos mucosos son más voluminosos que los serosos, y su forma frecuentemente es más tubular. Sus células, globosas, están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno (mezcla de diversas mucosustancias, ricas en proteínas denominadas mucinas, que están unidas a importantes proporciones de carbohidratos complejos, denominadas en general mucinas). Las vesículas de

secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que producen una secreción viscosa, los ácinos mucosos poseen una luz bastante amplia.^{25, 28}

El mucinógeno que no reacciona tintorialmente con los colorantes de rutina y, por ello en los cortes con HE el citoplasma aparece pálido, mostrando apenas una leve basofilia. Por el contrario se tiñe bien con técnicas histoquímicas específicas para las mucinas.

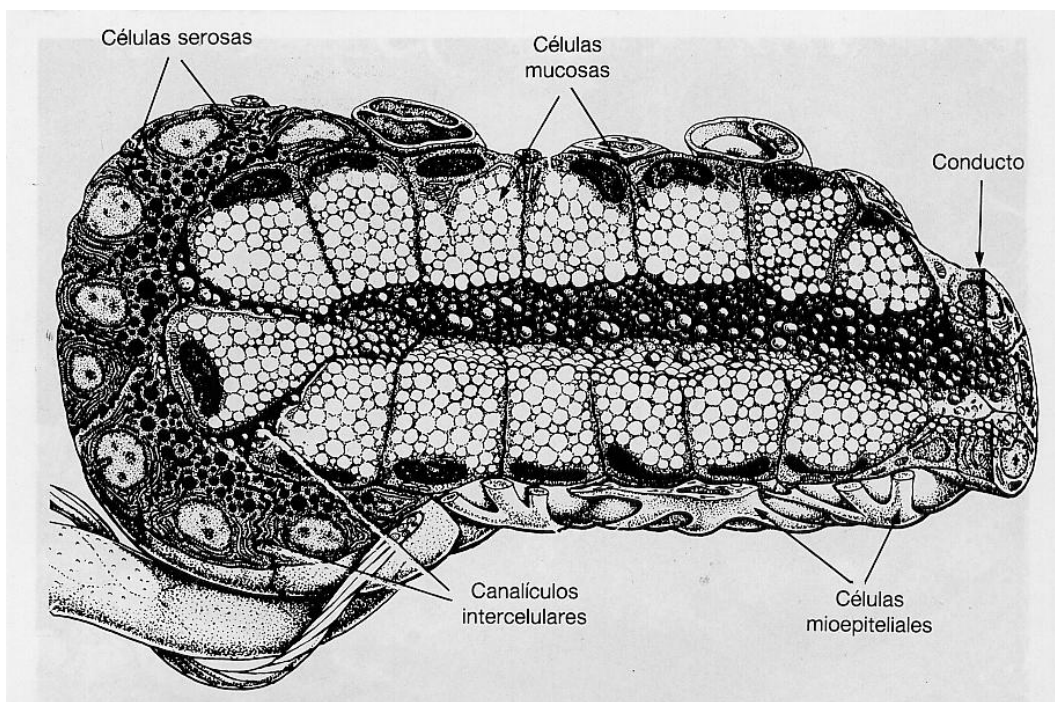
Las células mucosas están relacionadas mediante complejos de unión, y suelen presentar canaliculos intercelulares, menos desarrollados que los existentes entre las células serosas.²⁵

Las mucinas producidas por los ácinos mucosos actúan como lubricantes y, por lo tanto, ayudan en la masticación, deglución y fonación, y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos.²⁵

- Los ácinos mixtos están conformados por un ácino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas, que en los cortes histológicos presentan aspecto de media luna. La secreción de las células de los casquetes serosos pasa por delgados canaliculos intercelulares hasta llegar a la luz central del ácino, donde se mezcla con la secreción mucosa.²⁵

Los adenómeros o ácinos, ya sean serosos, mucosos o mixtos, en todos los casos se encuentran rodeados por una lámina basal. Por dentro de la lámina basal se localiza otro tipo celular, las células mioepiteliales, también llamadas células en cesta. Las denominaciones que reciben estas células se deben por una parte a su naturaleza contráctil y por otra al hecho de poseer numerosas prolongaciones citoplasmáticas ramificadas, las cuales abrazan a las células secretoras formando una canasta. La principal función de las células mioepiteliales parece ser contraerse para facilitar la expulsión de la secreción de las células acinares.²⁵

De acuerdo al predominio de uno u otro tipo de ácidos en la composición de las diferentes glándulas salivales, éstas son denominadas: a) serosas puras cuando están constituidas en su integridad por ácidos de tipo seroso, como es el caso de las parótidas y las glándulas linguales de Von Ebner, b) mucosas, si predominan los ácidos de este tipo, o c) mixtas, cuando exhiben en diferente proporción ácidos serosos, mucosos y mixtos. Las glándulas mixtas son las más abundantes en el organismo humano.²⁵



Dibujo de una pieza terminal tubuloacinar de la glándula submandibular²⁸

Sistema ductal

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de ácidos, cuyos conductos excretores van uniéndose progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre, que al fin sale del lobulillo. Los conductos que se ubican dentro del lobulillo son denominados por esa razón intralobulillares, y de ellos hay dos categorías: los conductos intercalares y los conductos estriados.^{25, 28}

A su vez, los conductos que, corren por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. Estos conductos son en sus primeros tramos intralobulillares y a medida que confluyen entre sí se denominan interlobulares. La unión de estos últimos originará el conducto excretor principal.²⁵

En las glándulas salivales menores o accesorias, la subdivisión en lobulillos no siempre es completa, distinguiéndose, en general, conductos intra y extralobulillares.²⁵

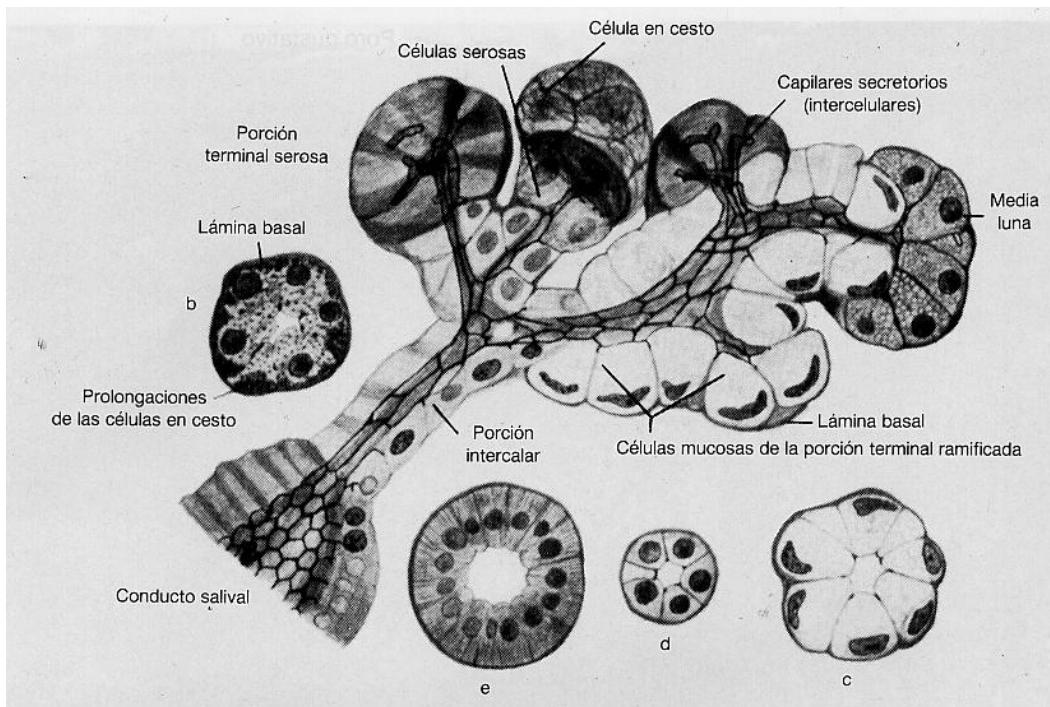
- Conductos intercalares: son los primeros que se originan a partir de cada ácino. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por las unidades secretoras, por lo que resulta difícil identificarlos con el MO en un preparado de rutina. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cúbicas bajas, rodeadas por células mioepiteliales y envueltas por una membrana basal.

Los conductos o piezas intercalares cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares.^{25, 26, 28}

- Conductos estriados: se originan por unión de dos o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro que los anteriores y su luz es más amplia. Están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas o cilíndricas, con citoplasma marcadamente acidófilo y núcleos esféricos de ubicación central. Suelen observarse, además, algunas células basales. Estos conductos se denominan estriados, pues con el MO se distingue una serie de estriaciones perpendiculares a la superficie basal de las células altas.^{25 26}

La denominación de conductos excretores se debe a que no sólo transportan la secreción acinar (saliva primaria), sino que sus células intervienen de forma activa realizando intercambios iónicos, transformando así la saliva primaria en saliva secundaria. La saliva primaria es el líquido producido por las células acinares, y

está constituida por productos de secreción, agua, iones y pequeñas moléculas. El agua y los demás ingredientes químicos necesarios para elaborar esta saliva primaria son tomados del líquido intersticial del estroma periacinar; ese líquido a su vez proviene de la sangre que circula por los capilares.^{25, 26, 28}



Reconstrucción de la porción terminal secretora de una glándula salival mayor y su conducto.²⁸

- Conductos excretores o colectores: las porciones iniciales de estos conductos son de ubicación interlobulillar, corren por los tabiques conectivos que separan los lobulillos glandulares. Se caracterizan por estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo, con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen. Al MET presenta células semejantes a las del conducto estriado si bien con caracteres menos marcados. Destaca sin embargo, la existencia de REL abundante en la región supernuclear de las células claras que algunos autores relacionan con la posible degradación de hormonas esteroides a este nivel.²⁵

A medida que se van anastomosando con otros conductos interlobulillares, van aumentando de tamaño y el epitelio se convierte paulatinamente en

pseudoestratificado, pudiendo contar con algunas células calciformes intercaladas. Los amplios conductos interlobulares tienen epitelio pseudoestratificado o cilíndrico estratificado. El conducto principal que desemboca en la cavidad bucal está tapizado finalmente por epitelio plano estratificado al igual que la mucosa bucal.²⁵

Unidad histofisiológica glandular

Se denomina con el término sialona a la unidad fisiológica mínima del parénquima glandular salival. Una sialona comprende, por lo tanto, una pieza secretora o adenómero y las porciones ductales que modifican el producto sintetizado por dichos adenómeros (incluyendo al conducto estriado y a la primera parte del conducto excretor).^{25, 26, 28}

Estroma glandular

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que lo divide, sostiene y encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales.²⁵

En las glándulas parótidas y submandibulares, la cápsula de tejido conectivo denso (fibroso) está bien desarrollada, en cambio en la sublingual es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lobulillos y lóbulos del parénquima. En las glándulas menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de ácinos o alrededor de los conductos, se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula.²⁵

Los plasmocitos tienen a su cargo la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos), particularmente la inmunoglobulina A, destinada a la saliva. Las moléculas de IgA producidas por los plasmocitos son secretadas en forma de dímeros (dos moléculas unidas). Estos dímeros son captados mediante pinocitosis por las células de los ácinos serosos, de los conductos intercalares y de los

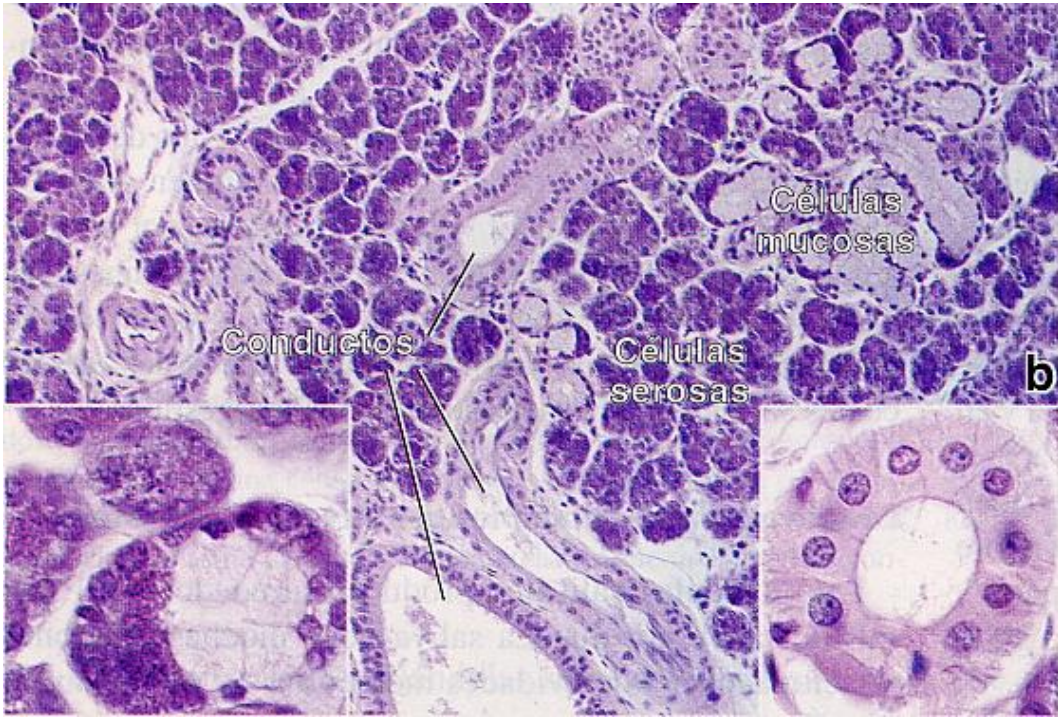
estriados, recibiendo un agregado proteico (componente secretor) que protege a las moléculas de la proteólisis. El conjunto del dímero y el componente secretor conforman la inmunoglobulina A secretora (IgAs) que es la forma completa del anticuerpo que se segrega mediante un mecanismo de trancitosis a la saliva. La IgA es resistente a la acción enzimática y cumple un importante papel en relación con las funciones defensivas de la saliva, pues constituye la primera línea de defensa frente a una infección. Estos anticuerpos salivales interfieren la adhesión de los microorganismos a la mucosa bucal.²⁵

Estructura histológica de la glándula submandbular.

De acuerdo al tipo de ácinos y a la secreción producida, las submandibulares son glándulas tubuloacinares seromucosas, ya que existen en ella ácinos serosos y mixtos. Se estima que la relación de las estructuras serosas con respecto a las mucosas es de diez a una.²⁵

En el estroma de las glándulas submandibulares hay abundantes adipocitos, pero no llegan a ser tan numerosos como en la parótida. El sistema ductal se caracteriza porque los conductillos intercalares son más cortos que los de la glándula parótida, mientras que los conductos estriados son más largos e identificables con facilidad con el MO.²⁵

Desde el punto de vista ultraestructural se ha comprobado que las células serosas de las glándulas submandibulares humanas presentan plegamientos basales e interdigitaciones con células vecinas, más desarrollados que los que existen entre las células acinosas de las glándulas parótidas.^{25, 26}



Glándula submandibular. Aumento izquierdo: ácino mucoso con dos semilunar serosas anexas.

Aumento derecho: conducto estriado²⁶

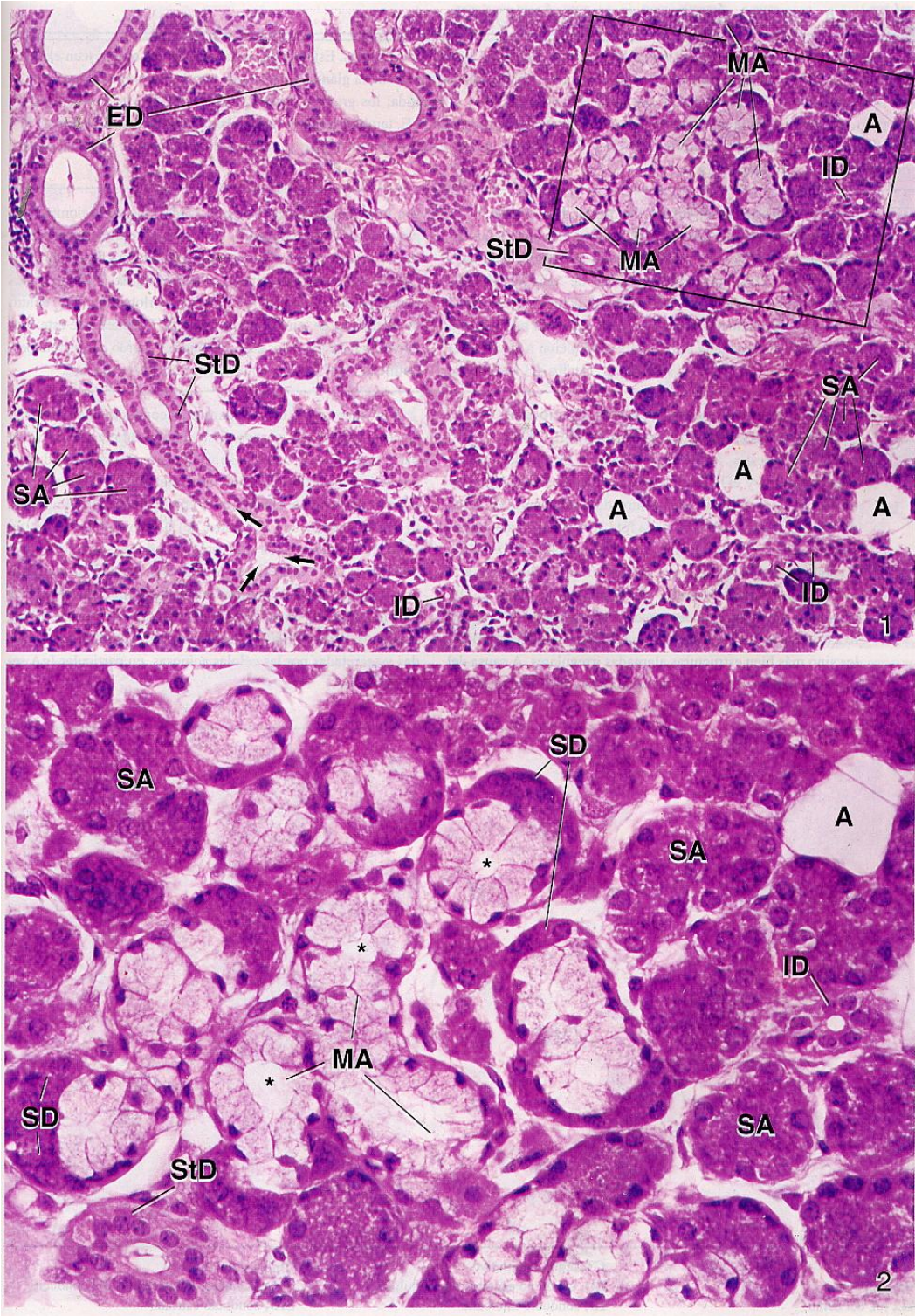
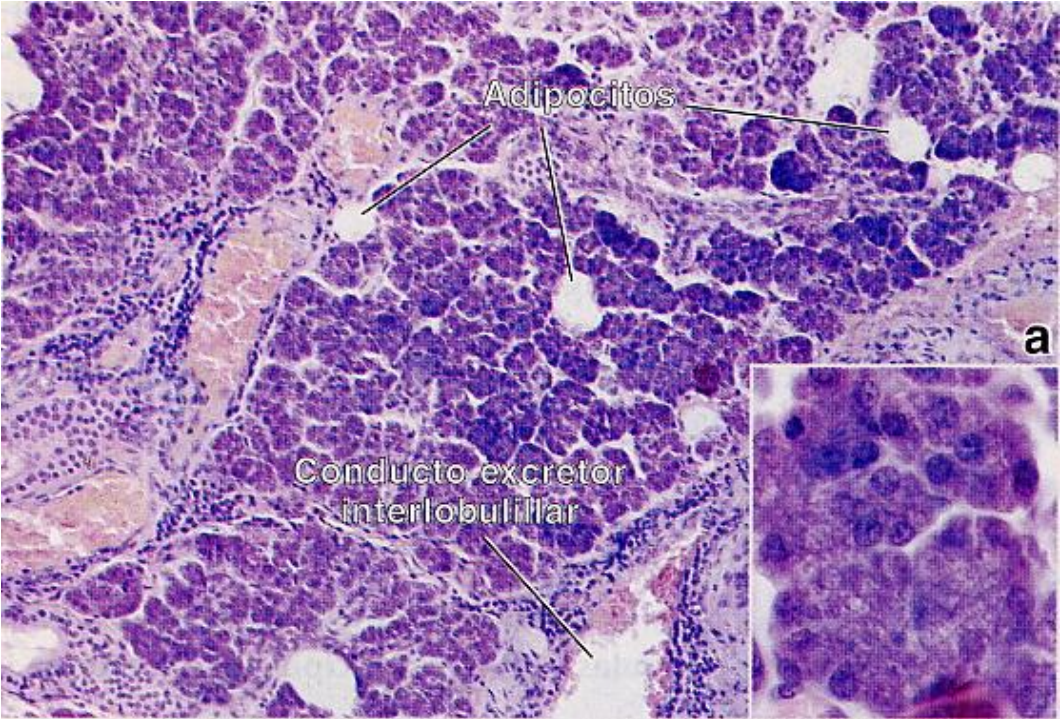


Figura 1. En el rectángulo hay un cúmulo de ácinos (MA). Figura 2. Las células serosas forman un casquete conocido como semiluna serosa (SD) en la periferia de muchos ácinos mucosos (MA) ²⁶

Estructura histológica de la glándula parótida



Glándula parótida²⁶

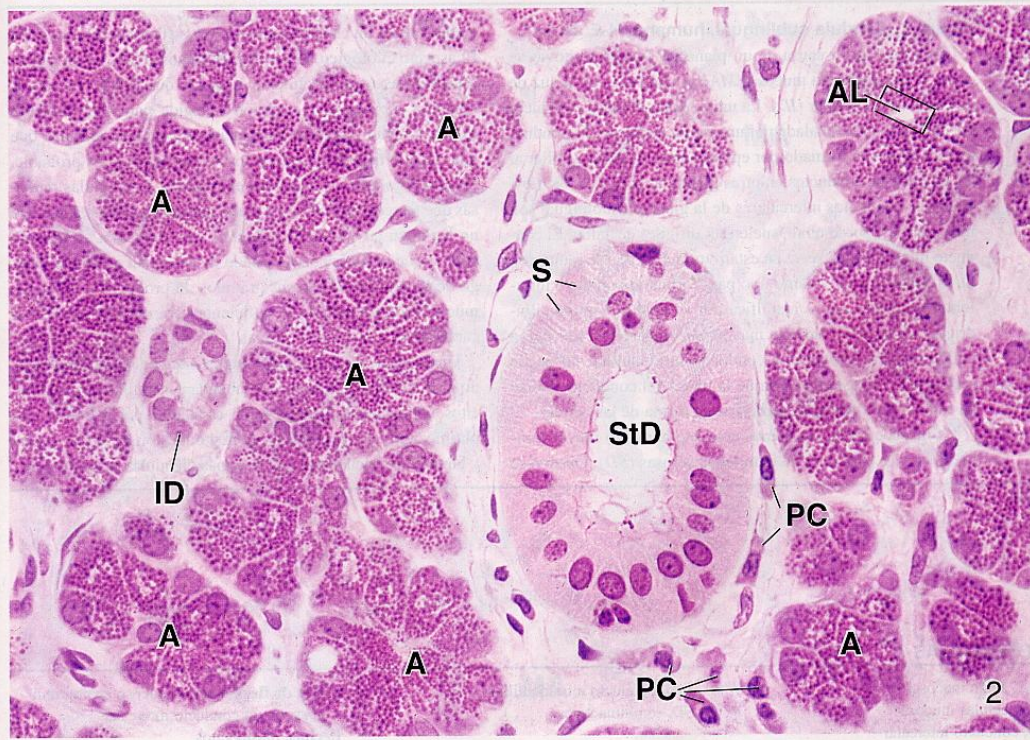
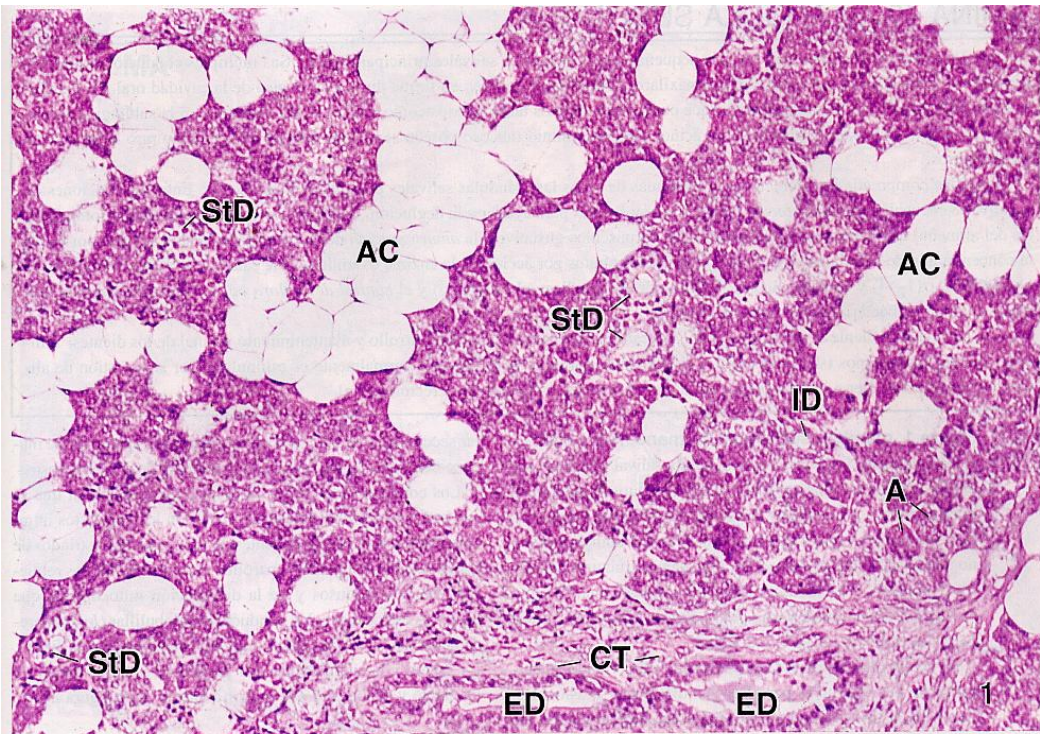


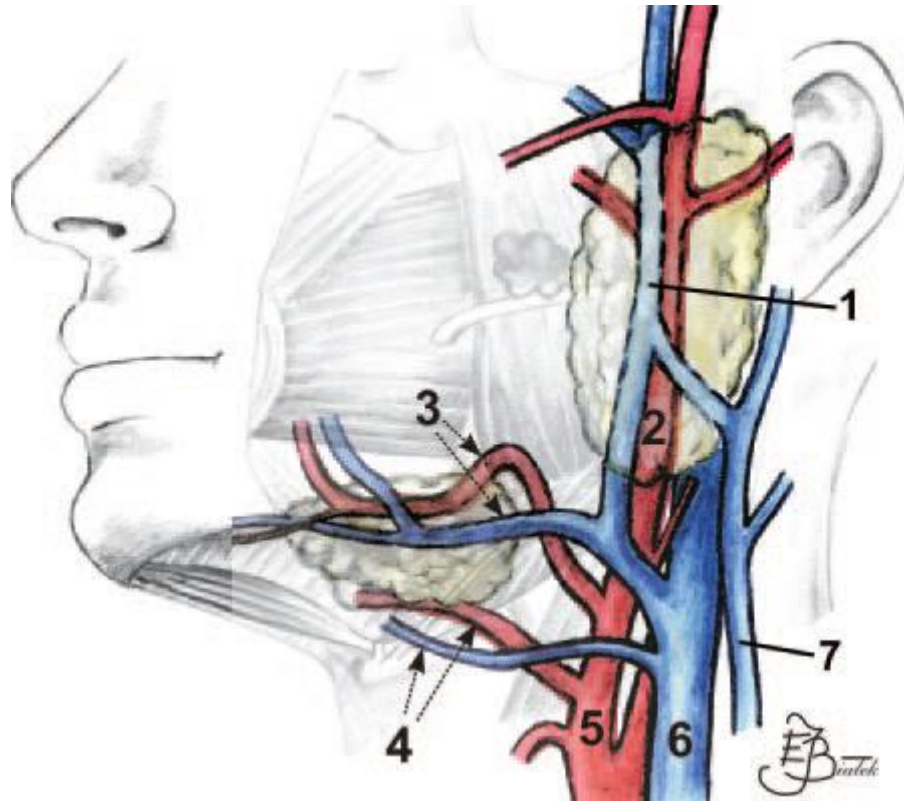
Figura. La parótida está formada casi exclusivamente por ácinos serosos (A) y adipocitos (C).
 Figura 2. Se puede ver la luz (AL) de un ácino, así como la presencia de plasmocitos (PC) en el
 tejido conjuntivo que hay alrededor de un conducto²⁶

1.4. VASCULARIZACIÓN E INERVACIÓN

Vascularización

Las ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto a los grandes conductos excretores. Las ramificaciones vasculares más pequeñas, acompañan a los conductos de menor calibre, y dan origen a una profusa red capilar que rodea los ácinos y conductos intralobulillares, la cual está particularmente bien desarrollada alrededor de los conductos estriados. La extensa irrigación es necesaria para la rápida secreción salival que está compuesta por un alto porcentaje de agua.²⁵

La red de microcirculación existente alrededor de la sialona posee sistemas de esfínteres precapilares que, tras la estimulación nerviosa permiten un marcado incremento del flujo sanguíneo en un periodo de 2 a 5 segundos. El bloqueo del retorno venoso de la microcirculación hace posible una elevación súbita de la presión capilar que, facilita la secreción de la saliva. Algunos autores han descrito anastomosis arteriovenosas en la circulación periacinar.^{26, 27}



1) vena retromandibular, 2) arteria carótida externa, 3) arteria y vena facial, 4) arteria y vena lingual, 5) arteria carótida externa, 6) vena yugular externa, 7) vena yugular externa³

Los capilares linfáticos se originan en fondo de saco en el seno de los lobulillos. Los vasos linfáticos que abandonan las glándulas salivales mayores drenan en los ganglios linfáticos ubicados en la periferia de ellas y en aquéllos de localización intraglandular, como en el caso de la parótida. Los linfáticos colectores desembocan en las cadenas cervicales profundas.^{25, 27}

Inervación

El control de la secreción salival lo ejerce el sistema nervioso autónomo. Las glándulas salivales poseen una doble inervación secretomotora simpática y parasimpática. La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados de ambas inervaciones; si predomina una sobre la otra, varía la composición de la saliva. También se describen en las glándulas salivales receptores de dolor o nociceptores, correspondientes a vías sensoriales conducidas por el nervio trigémino.^{25, 26, 28}

2. SIALADENITIS ESCLEROSANTE CRÓNICA

2.1. ANTECEDENTES

La sialadenitis esclerosante crónica fue descrita por primera vez en Alemania por Hermann Küttner en 1896. Debido a que es similar clínicamente a una neoplasia de una glándula salival, esta enfermedad ha sido referida como tumor de Küttner. A pesar que esta enfermedad se describió desde hace más de un siglo, esta entidad clínica es muy poco mencionada en la literatura y preoperatoriamente aún permanece irreconocida para muchos cirujanos. Las masas submandibulares son frecuentemente removidas siguiendo un diagnóstico preliminar de neoplasia, de este modo se incita una preocupación substancial tanto para pacientes como para los clínicos.¹⁻²⁰

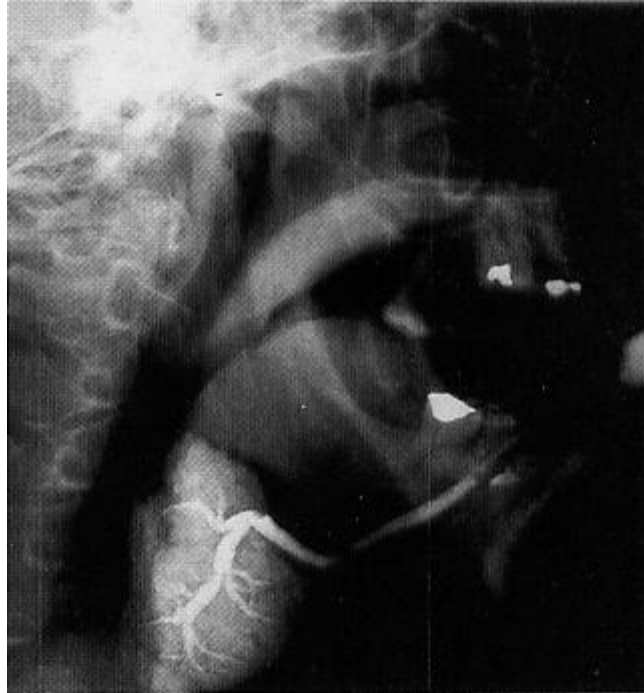
AUS DER
TÜBINGER CHIRURGISCHEN KLINIK
DES PROF. DR. BRUNS.
XXIV.
Ueber entzündliche Tumoren der Submaxillar-
Speicheldrüse.
Von
Dr. H. Küttner,
Assistenzarzt der Klinik.

Vor Kurzem hat Riedel¹⁾ eine interessante Arbeit über entzündliche, der Rückbildung fähige Vergrößerungen des Pankreas-kopfes veröffentlicht. Er schildert einen im Anschluss an Gallensteine im Pankreas auftretenden entzündlichen Prozess, der zur Bildung grösserer Tumoren führt; dabei kommt es an einem recht gefährlichen Orte, nämlich an der Einmündungsstelle von Ductus choledochus und pancreaticus, zur Entwicklung einer sehr harten Geschwulst, die, ursprünglich durch fortgeleitete Entzündung entstanden, gewisser-

Copia del artículo original publicado por Hermann Küttner en 1896.¹²

2.2. DEFINICIÓN

Sialadenitis: respuesta inflamatoria del tejido glandular salival ante un amplio espectro de factores etiológicos.²⁹



Sialadenitis. Sialografía mostrando una glándula submandibular aumentada de tamaño con marcada ectasia ductal²⁹

Sialadenitis esclerosante crónica: inflamación crónica del tejido glandular salival con sustitución de los acinos por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso, pero con conservación de gran parte de la arquitectura ductal.²⁹

La sialadenitis esclerosante crónica es un desorden inflamatorio raro de una glándula salival. El tumor de Küttner continúa siendo una entidad poco reconocida y frecuentemente es diagnosticado como una “lesión linfoepitelial benigna”, “síndrome de Sjögren” o “linfoma de crecimiento lento”. A pesar que algunos autores han considerado al tumor de Küttner como una lesión rara, es la lesión submandibular más común.¹²



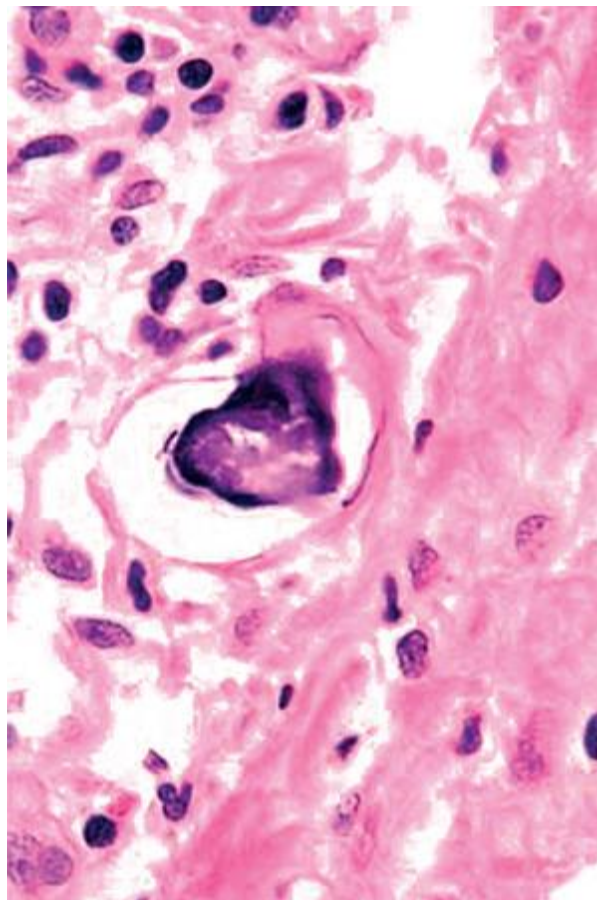
Tomografía computarizada mostrando aumento de volumen en ambas glándulas submandibulares.⁵

2.3. ETIOLOGÍA

Muchos mecanismos histológicos han sido propuestos para el tumor de Küttner, y uno de ellos es la teoría de la sialadenitis obstructiva hidroelectrolítica. Esta propuesta considera una desbalanceada secreción inicial que produce hiperdensidad en la secreción intraluminal. Esto lleva a la destrucción de los conductos salivales, con una respuesta inflamatoria secundaria en el parénquima con fibrosis y atrofia. Clínicamente esto se ve en la reducción de la producción

salival y gran tendencia a infectarse. Esto crea un círculo vicioso en donde la mayor obstrucción de los conductos lleva a una mayor inflamación y a la fibrosis. Morfológicamente, esto resulta en la presencia de secreción intraluminal positiva a PAS y en infiltrado inflamatorio intraluminal, un fenómeno común en el tumor de Küttner.¹²

Otra propuesta etiológica es la presencia de cálculos (sialolitiasis) dentro de los conductos produciendo inflamación y fibrosis secundaria. Sin embargo, se menciona que el punto principal es una infección y que la presencia de microlitos está relacionada con la edad, como en cualquier glándula salival normal, y que el desarrollo de estos microlitos son secundarios a la infección.¹²



Microcalcificación intraductal¹²

Otros estudios han indicado que ningún proceso mecánico es suficiente para explicar una de las características más prominentes del tumor de Küttner, la cual

es la infiltración linfocítica intensa y la destrucción final del parénquima glandular. Sobre esta base, se propone que la causa principal del tumor de Küttner es una reacción autoinmune mediada por células T, con una preponderancia de células T CD8+ y la presencia en común de reagrupaciones de TCR γ oligoclonales. Sin embargo, el antígeno causante de esta respuesta no ha sido identificado. Considerando que el tumor de Küttner es principalmente por células T, se puede explicar posiblemente porque estos pacientes rara vez desarrollan linfomas de células B de zona marginal de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa. Se ha propuesto que el tumor de Küttner es el resultado de una reacción mediada por células B y puede proveer el sustrato de un linfoma similarmente a lo que ocurre con historias inflamatorias similares en otras localizaciones anatómicas, la emergencia de células B monoclonales se originan en un profuso infiltrado inflamatorio en respuesta a un antígeno, posiblemente infeccioso o a estímulos.¹²

A pesar de la división de opiniones acerca de cual es la principal causa que activa la respuesta inmune, algunos estudios indican que la fibroesclerosis característica de la sialadenitis esclerosante crónica es debido a la producción de IgG4 principalmente mediada por células plasmáticas, análogamente a lo que ocurre en la pancreatitis esclerosante. Mientras el mecanismo en que las IgG4 inducen a la fibrosis no está claro, las células plasmáticas positivas a IgG4 estimulan la proliferación de fibroblastos. También existe una proliferación de células plasmáticas positivas a IgG4 en otras condiciones esclerosantes, indicando la posibilidad que el tumor de Küttner forme parte de una entidad conocida como “enfermedades esclerosantes relacionadas a IgG4” donde la lesión prototipo es la pancreatitis esclerosante linfoplasmática y se encuentran incluidas la colangitis esclerosante, pseudotumores inflamatorios hepáticos, de la glándula mamaria y fibrosis del mediastino, entre otros.¹²

2.4. PATOGENIA

Clínicamente, la sialadenitis esclerosante crónica se presenta como una masa firme de la glándula salival. Comúnmente afecta a la glándula submandibular, aunque también hay reportes de afectación en la glándula parótida y glándulas menores.⁴⁻⁶ Es la lesión más común de la glándula submandibular, usualmente es unilateral pero también puede encontrarse involucrada bilateralmente. La masa es poco dolorosa y de crecimiento lento en ocasiones acompañada por dolor al tragar,¹² aunque puede tratarse de una lesión asintomática. Los pacientes afectados son de edad media a avanzada y hay una ligera predilección hacia los hombres. Mientras que la sialadenitis esclerosante crónica está frecuentemente asociada con sialolitos, la sialolitiasis puede ser un proceso secundario. Los sialolitos se encuentran usualmente en los conductos excretores extraglandulares. En una radiografía solo se puede evaluar si hay presencia de sialolitos. La duración de la enfermedad varía de meses a años antes de la consulta con el médico.¹⁻²⁰

Poblaciones de células T citotóxicas monoclonales y oligoclonales encontradas en la glándula salival de pacientes con sialadenitis esclerosante crónica puede sugerir un proceso inmune en contra de agentes del intraconducto. Sin embargo, la etiología exacta de la sialadenitis esclerosante crónica permanece desconocida.

La sialadenitis esclerosante crónica es asociada algunas veces con lesiones esclerosantes similares en tejidos glandulares extrasalivales tales como en el conducto biliar (colangitis esclerosante) y el retroperitoneo (fibrosis retroperitoneal). Tales casos son referidos dentro de una fibroesclerosis multifocal, y la Sialadenitis Esclerosante Crónica puede considerarse como una manifestación de una fibroesclerosis multifocal. Además, ha habido varios reportes de una asociación entre la sialadenitis esclerosante crónica y la pancreatitis esclerosante. Estudios recientes mostraron que la pancreatitis esclerosante, la cual es también llamada pancreatitis autoinmune o pancreatitis esclerosante linfoplasmática es una enfermedad relacionada a IgG4. Pacientes con pancreatitis esclerosante tienen altas concentraciones en suero de IgG4, la cual es la subclase

más rara (menos del 6%) de IgG en sujetos normales. Además, muchas células de plasma positivas a IgG4 se han detectado histológicamente en el páncreas afectado. Estos rasgos clínico patológicos sugieren la participación de IgG4 y su perturbación en la patogenia de la pancreatitis esclerosante.

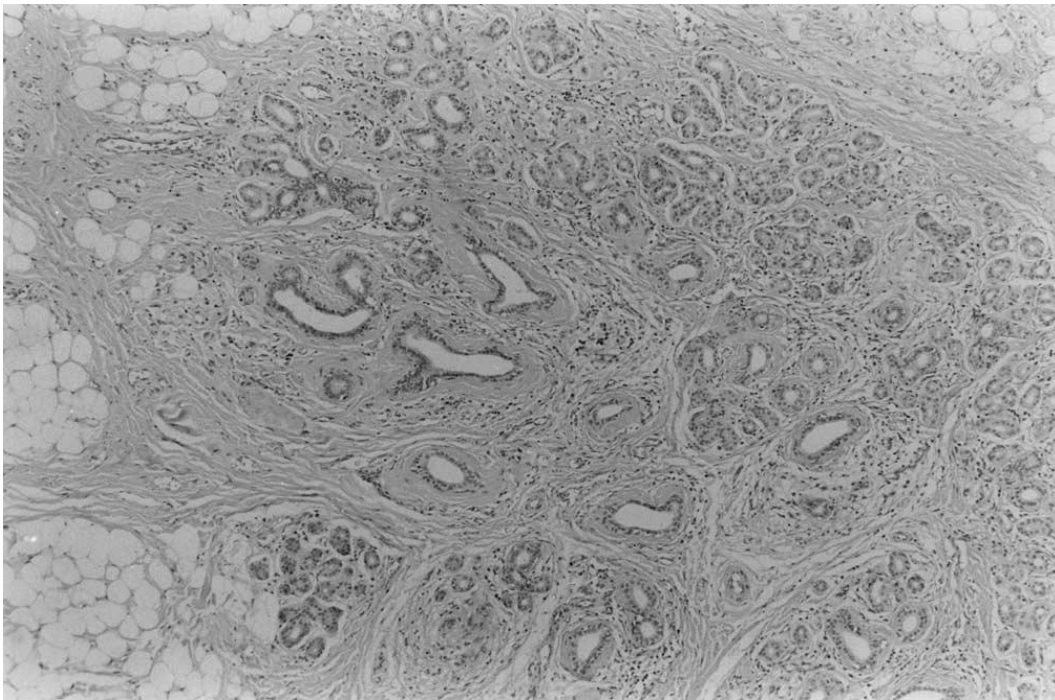


Tomografía computarizada donde se muestra aumento de volumen en ambas glándulas parótidas.⁵

Se han reportado casos de sialadenitis esclerosante crónica en la glándula parótida que clínicamente no puede ser distinguida de una neoplasia salival. Estos

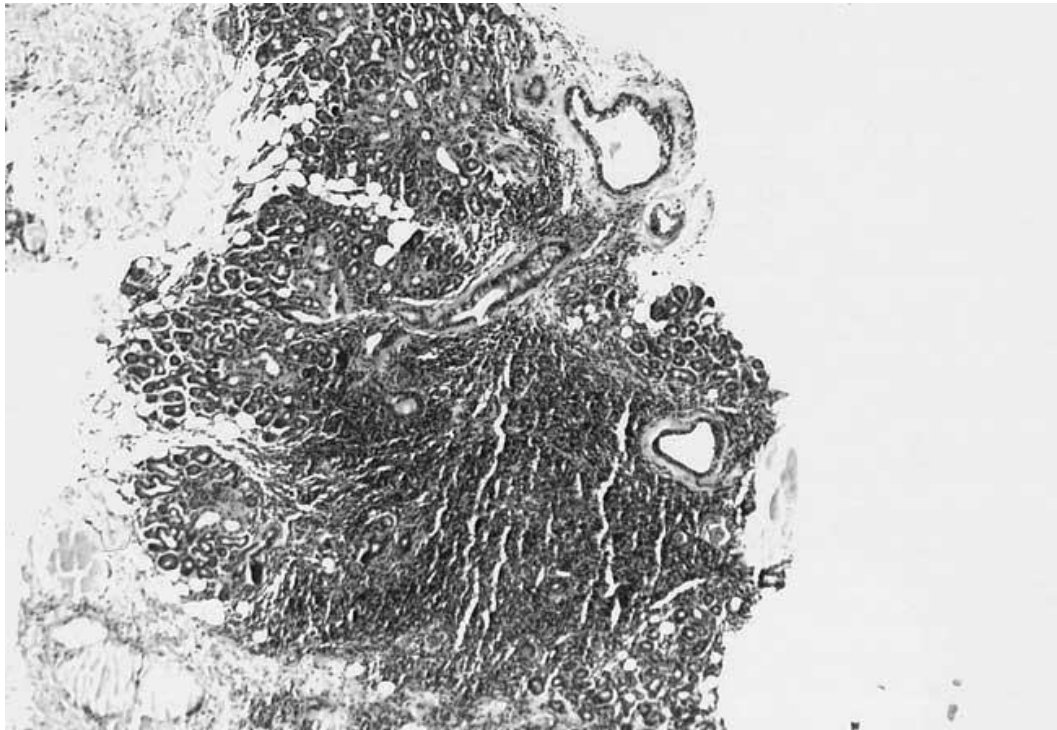
casos pueden estar precedidos o acompañados con sialadenitis esclerosante crónica en la glándula submandibular^{4,6}.

El examen histopatológico de estas lesiones muestra que preservan su arquitectura lobular glandular con pérdida acinar extensa y conductos dilatados con hialinización periductal. Se encuentra un infiltrado inflamatorio compuesto en su mayoría por linfocitos, con una predominancia de células T CD3+, y células plasmáticas. Pueden o no observarse centros germinales. Además se encuentran mastocitos, los cuales están irregularmente distribuidos en algunas áreas numeradas en un campo de alto aumento. Se pueden observar pequeños nódulos de histiocitos localizados, acompañados por capilares y fibroblastos. Con la base de estos rasgos, se puede llegar a un diagnóstico de sialadenitis esclerosante crónica. Por otro lado, todos estos rasgos pueden variar dependiendo del grado en el que se encuentre el proceso de la enfermedad.^{4,6}

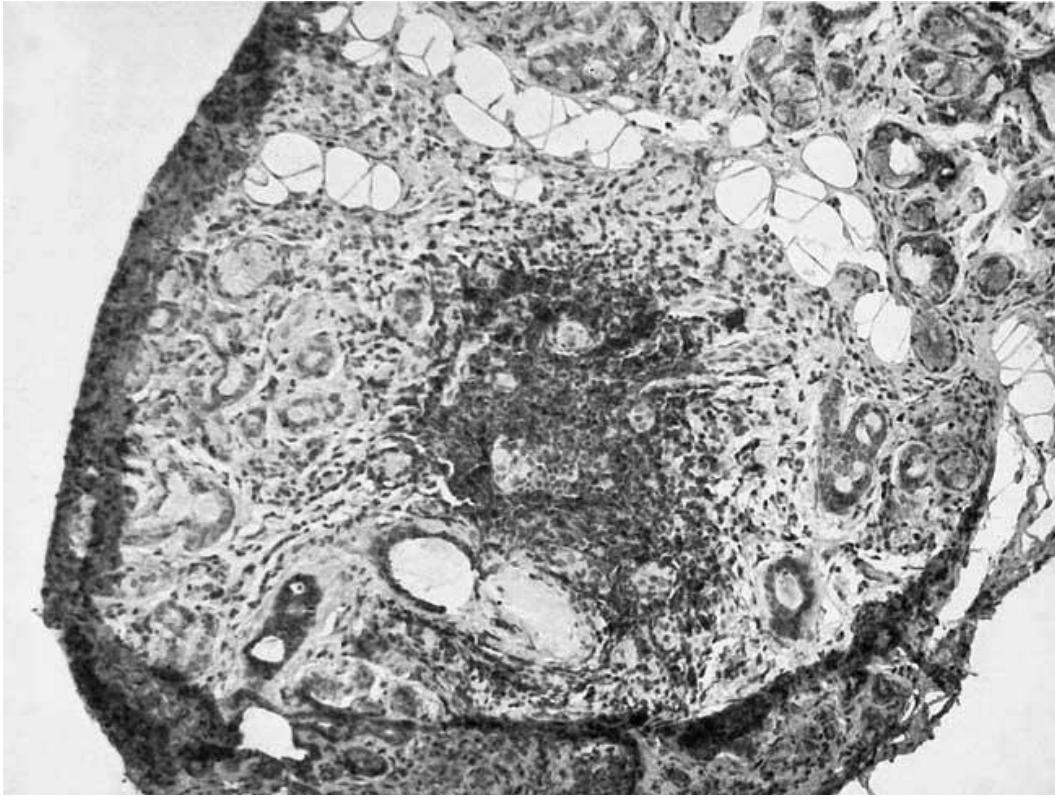


La arquitectura de la glándula salival parótida es preservada⁶

También se ha reportado un caso donde no sólo las glándulas submandibulares y las parótidas están afectadas, sino también las glándulas salivales menores. La presencia de células B activadas con formación de folículos con una entremezcla con células T cooperadoras apuntala la naturaleza inmunológica de esta lesión.⁵



Biopsia de piso de boca mostrando una infiltración linfocítica de tejido salival⁵

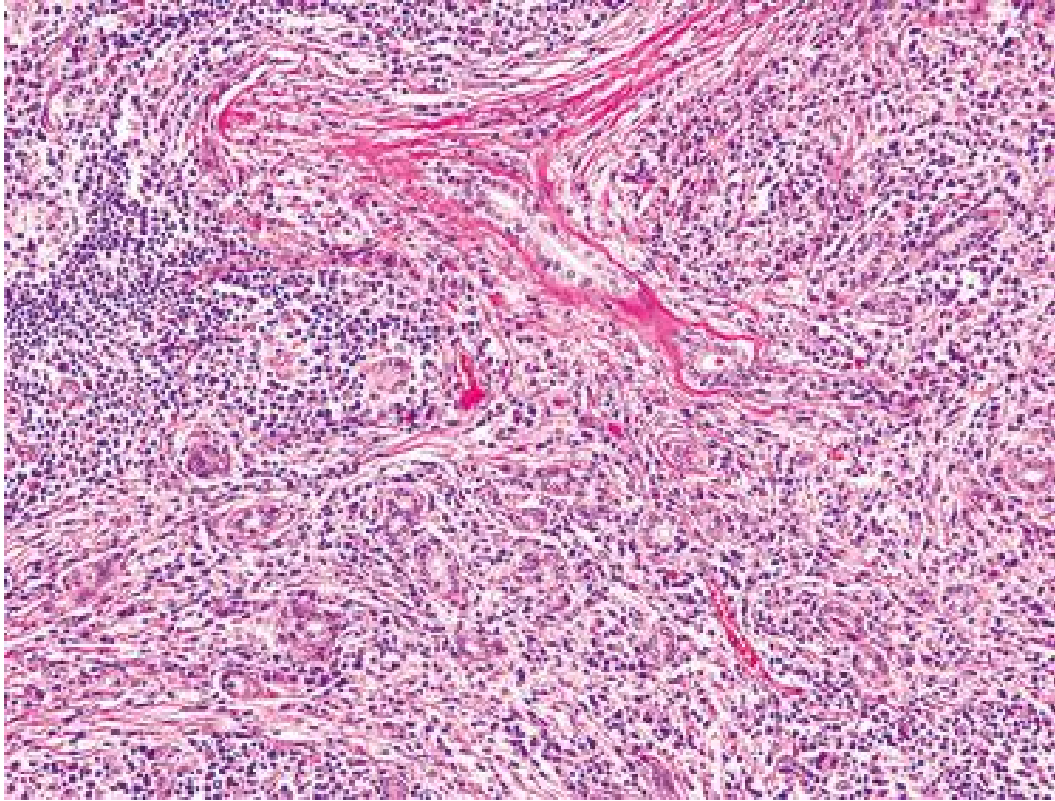


Biopsia de piso de boca mostrando células positivas CD4 en el infiltrado linfático⁵

2.5. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El tumor de Küttner atraviesa gradualmente una serie de etapas histológicas progresivas, que pueden terminar en la fibrosis total de la glándula submandibular. Esta lesión tiene las siguientes características generales, las cuales pueden variar en porcentaje e intensidad de una etapa a otra: a) fibrosis progresiva empezando en el área pericuta y subsecuentemente participación del resto de la glándula hasta que sea completamente afectada; b) dilatación de los conductos, con la presencia de denso material intraluminal positivo a PAS; c) infiltrado inflamatorio crónico con una formación extensa de folículos linfáticos, con centros germinales empezando en el área periductal y subsecuentemente volviéndose difuso, y d) metaplasia escamosa difusa de los conductos. Cálculo intraluminal o

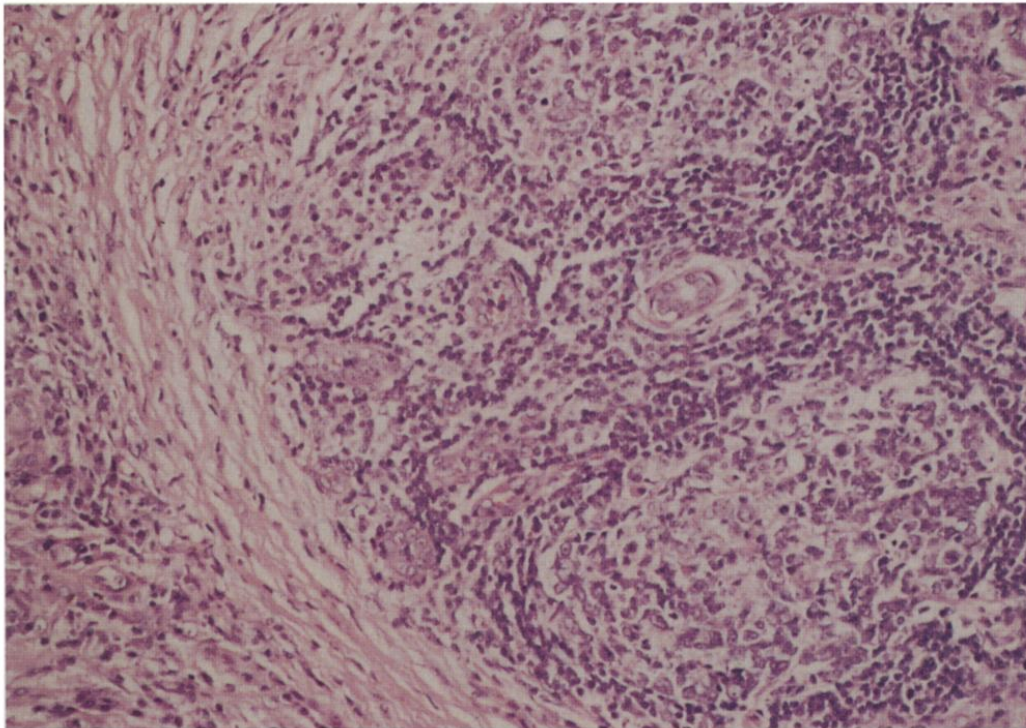
microcalcificaciones pueden ocasionalmente ser identificadas, pero este no es un rasgo constante.¹⁻²⁰



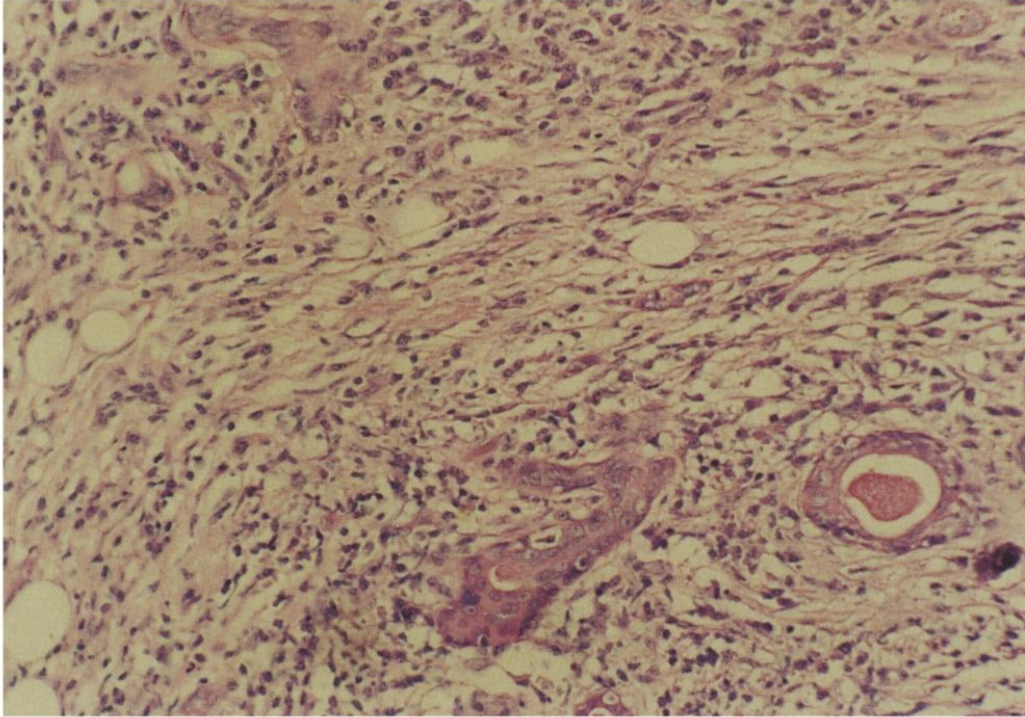
Infiltración por linfocitos y células plasmáticas²⁰

Estas características histológicas fueron agrupadas por Seifer en cuatro fases: fase 1 (sialadenitis localizada), inflamación local crónica con nidos de linfocitos rodeando los conductos de la glándula salival y moderadamente dilatados los conductos con secreción intraluminal escasa; fase 2 (sialadenitis linfocítica difusa con fibrosis glandular), infiltrado inflamatorio difuso con formación de folículos linfáticos periductales, fibrosis periductal y metaplasia escamosa local con proliferación del epitelio del conducto, fibrosis centrolobular con atrofia moderada del parénquima acinar; fase 3 (sialadenitis esclerosante crónica con esclerosis glandular), prominente infiltrado inflamatorio linfático con formación difusa de folículos linfoides, atrofia del parénquima acinar, hialinización periductal y esclerosis; además hay metaplasia epidermoide y células del conducto con forma de taza, y fase 4) (sialadenitis progresiva crónica con esclerosis, “cirrosis”, de las

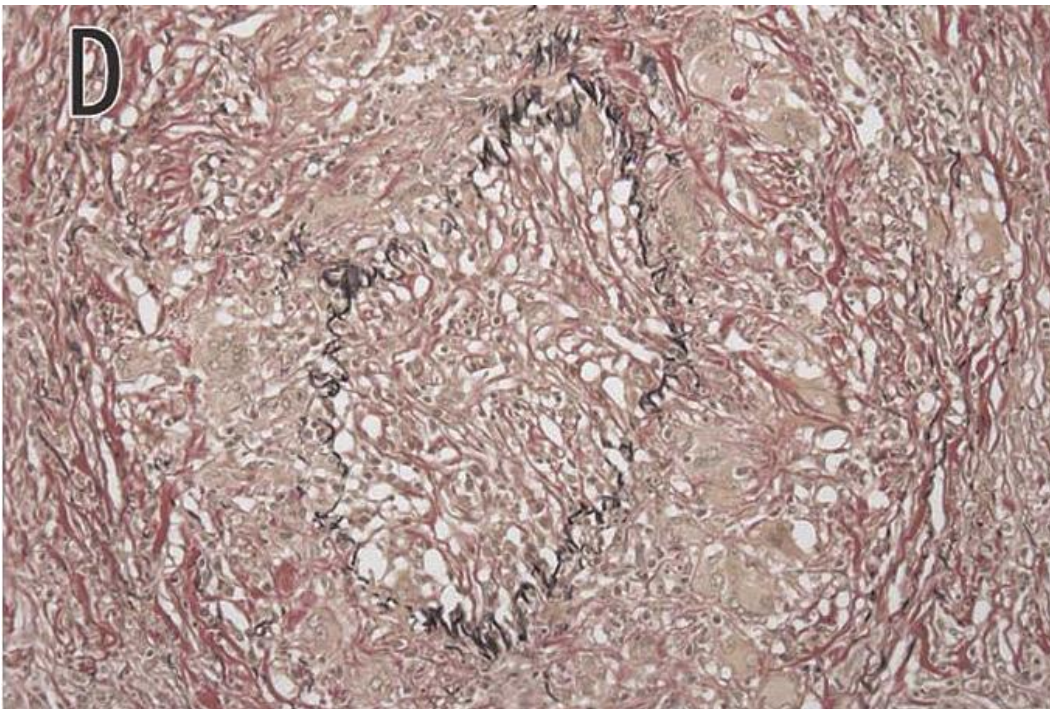
glándulas salivales) es la etapa final y es conocida como tipo cirrótico, con evidente pérdida del parénquima y esclerosis marcada con formación de paredes fibrosas.¹² Histológicamente la glándula salival afectada con Sialadenitis Esclerosante Crónica muestra una marcada infiltración linfoplasmática mezclada con una irregular y densa fibroplasia y flebitis obliterativa, también muestra evidente destrucción o atrofia de los lóbulos glandulares. Se encuentran eosinófilos infiltrados variablemente dentro de la lesión. Inmunohistoquímicamente hay una marcada infiltración de células plasmáticas positivas a IgG4 dentro de la lesión.¹²



Glándula submandibular con pérdida acinar⁴

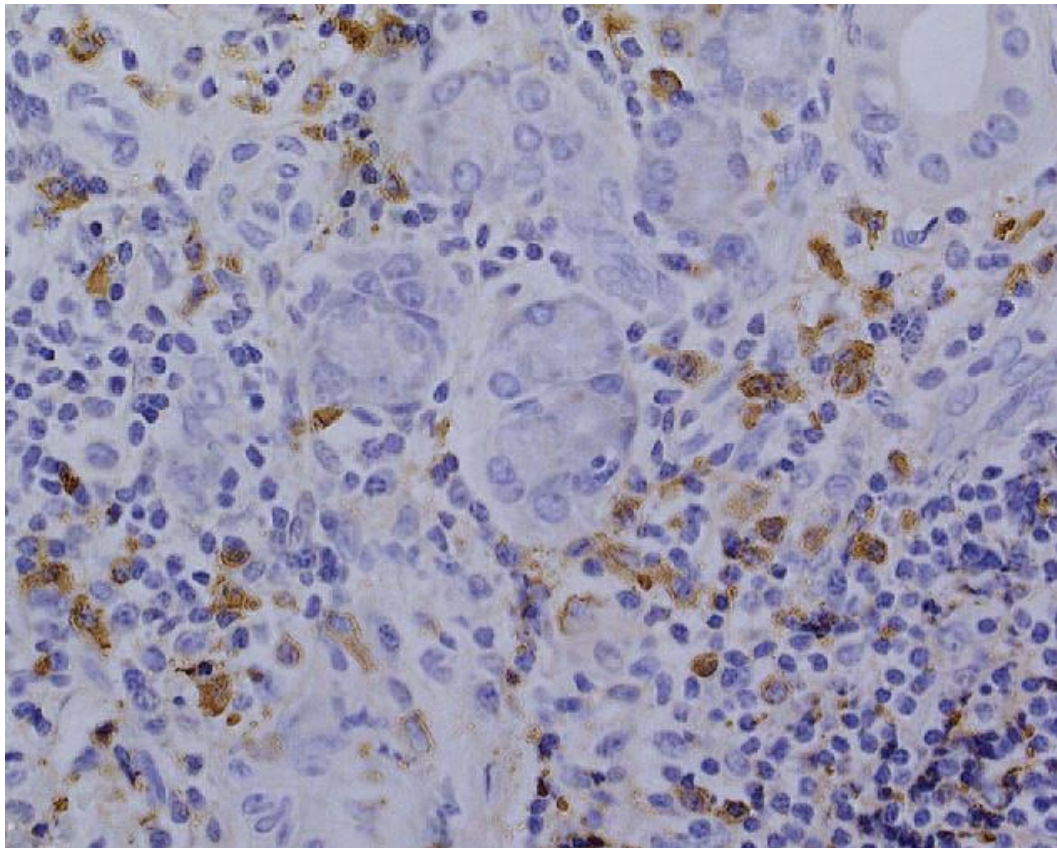


Glándula submandibular mostrando conductos medianamente dilatados y con secreciones de eosinófilos⁴



La flebitis obliterante es evidente²⁰

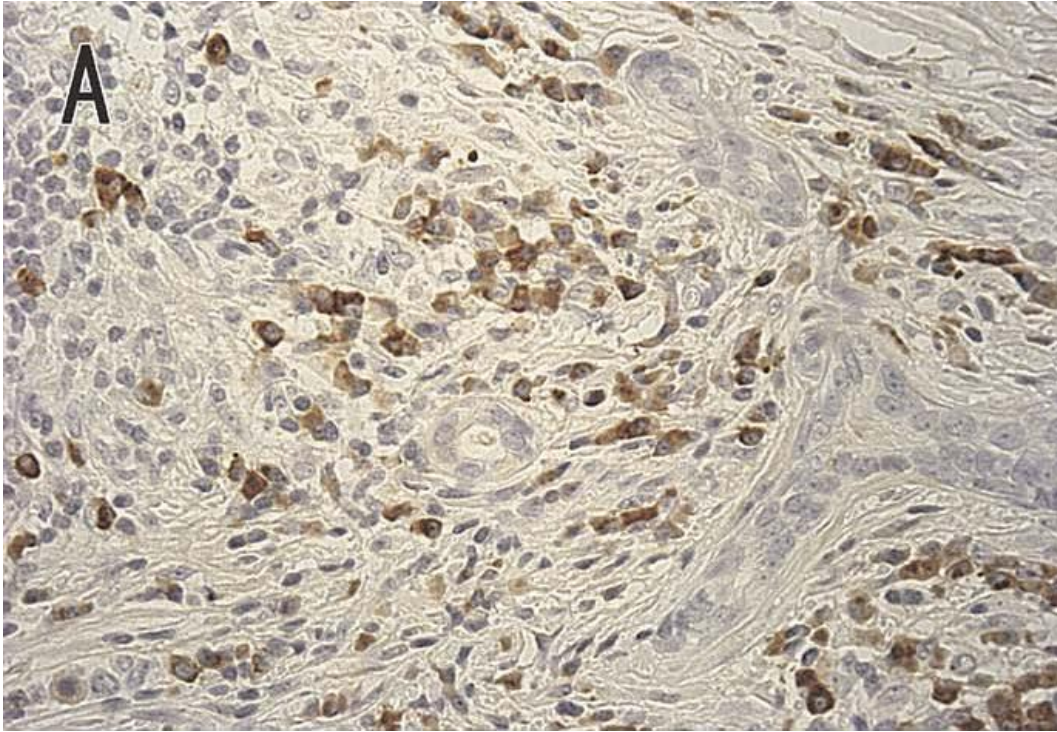
Más del 45% de células plasmáticas positivas a IgG son del tipo IgG4 en la Sialadenitis Esclerosante Crónica. Por lo tanto, una marcada infiltración de células plasmáticas positivas de IgG y, particularmente, una alta proporción de células plasmáticas positivas a IgG4, parece caracterizar a la sialadenitis esclerosante crónica.



Immunocoloración de inmunoglobulina IgG4 en la glándula submandibular¹⁷

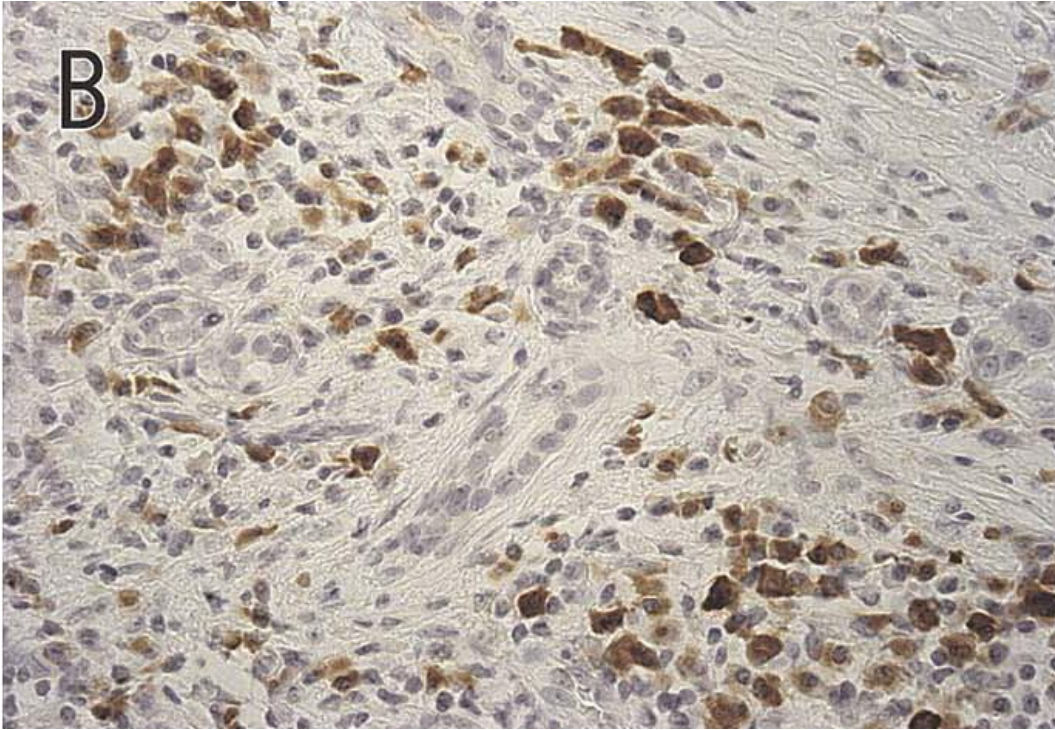
2.6. INMUNOHISTOQUÍMICA PARA IgG E IgG4

Células plasmáticas positivas a IgG son visibles y están distribuidas difusamente en las glándulas afectadas con sialadenitis esclerosante crónica. El número de células plasmáticas positivas a IgG por campo de alto aumento en los casos de sialadenitis esclerosante crónica varía de 100.2 a 323.6/HPF.^{17, 20}



Muchas células plasmáticas positivas a IgG están infiltradas en una glándula salival con sialadenitis esclerosante crónica²⁰

Una inmunotinción de IgG4 revela que la mayoría de células plasmáticas positivas a IgG infiltradas en la lesiones de los casos con sialadenitis esclerosante crónica son positivas a IgG4. El número de células plasmáticas positivas a IgG4 varía de 62.2 a 232.4/HPF.²⁰



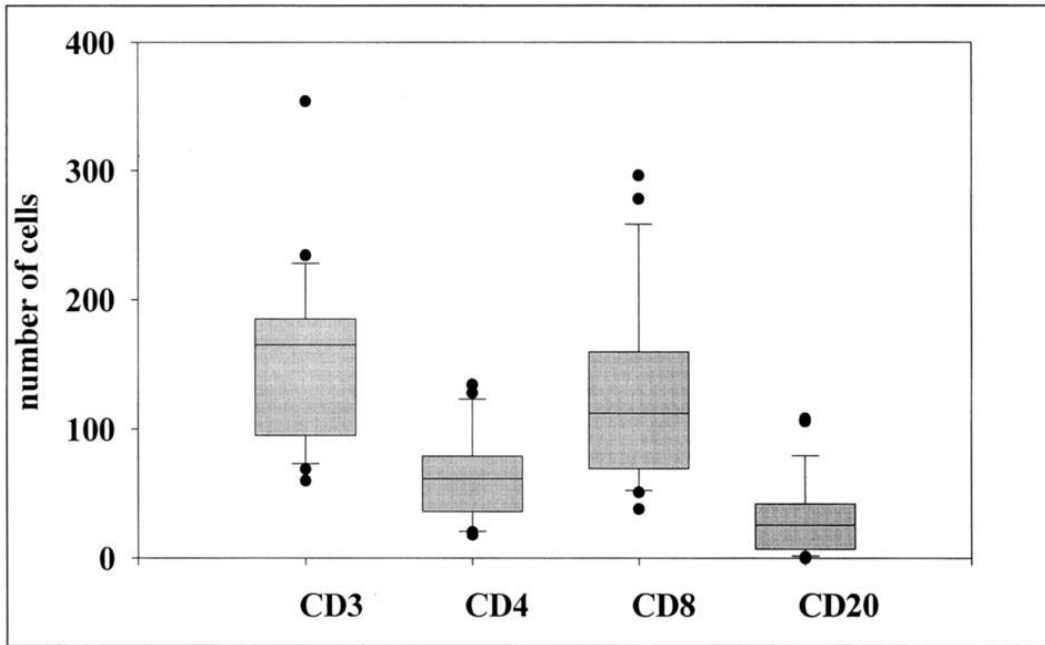
La mayoría de las células plasmáticas positivas a IgG son positivas a IgG4 en una inmunotinción²⁰

IgG4

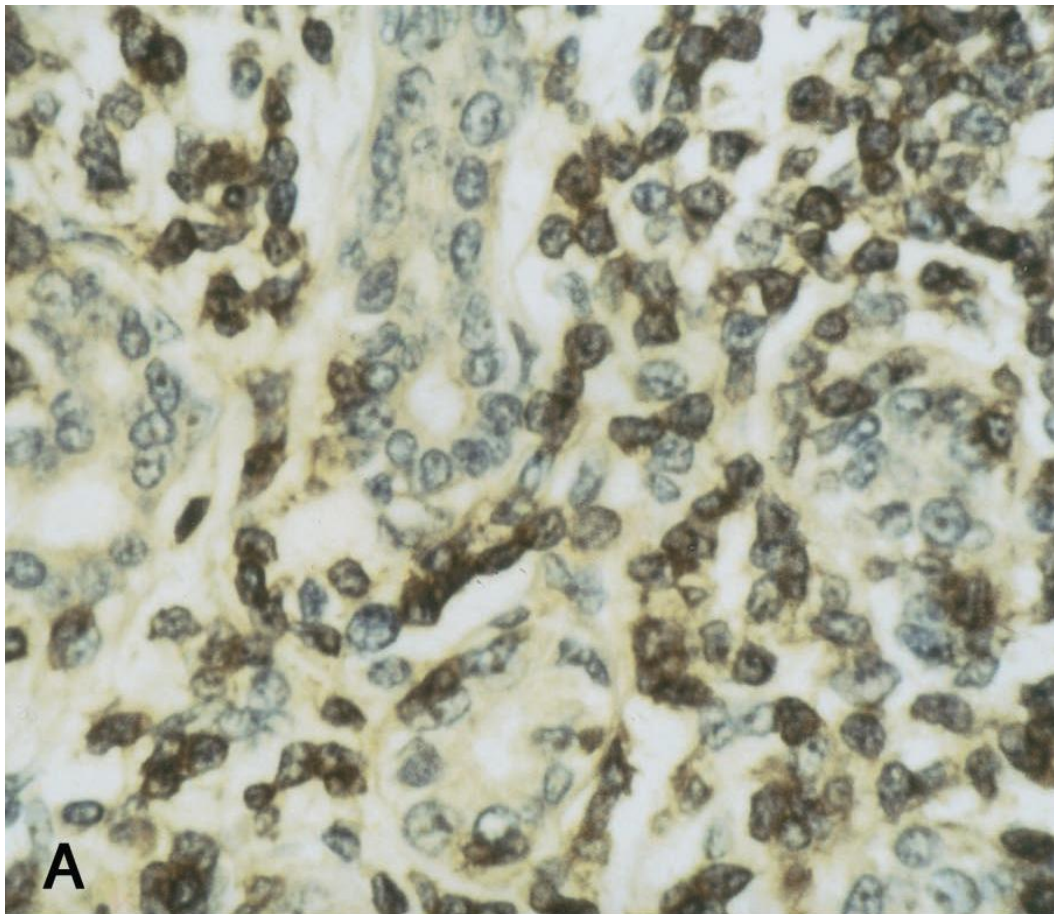
La IgG4 es el componente más raro entre las subclases de IgG y sólo cuenta con menos el 6% del total de la fracción de IgG en el suero de sujetos sanos. Hasta la fecha, un alto nivel en el suero de IgG4 ha sido reportado un número limitado de condiciones patológicas tales como dermatitis atópica, pénfigo vulgar y alergia, además de la Pancreatitis Esclerosante.^{17, 20}

2.7. ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO

En el análisis linfático se encuentra que las células T positivas a CD3 se encuentran en mayor número que las células B positivas a CD20. La mayoría de linfocitos periacinares y periductales son células T citotóxicas caracterizadas a la expresión CD8. De cualquier modo, también se encuentran células T en sitios intraepiteliales.⁸

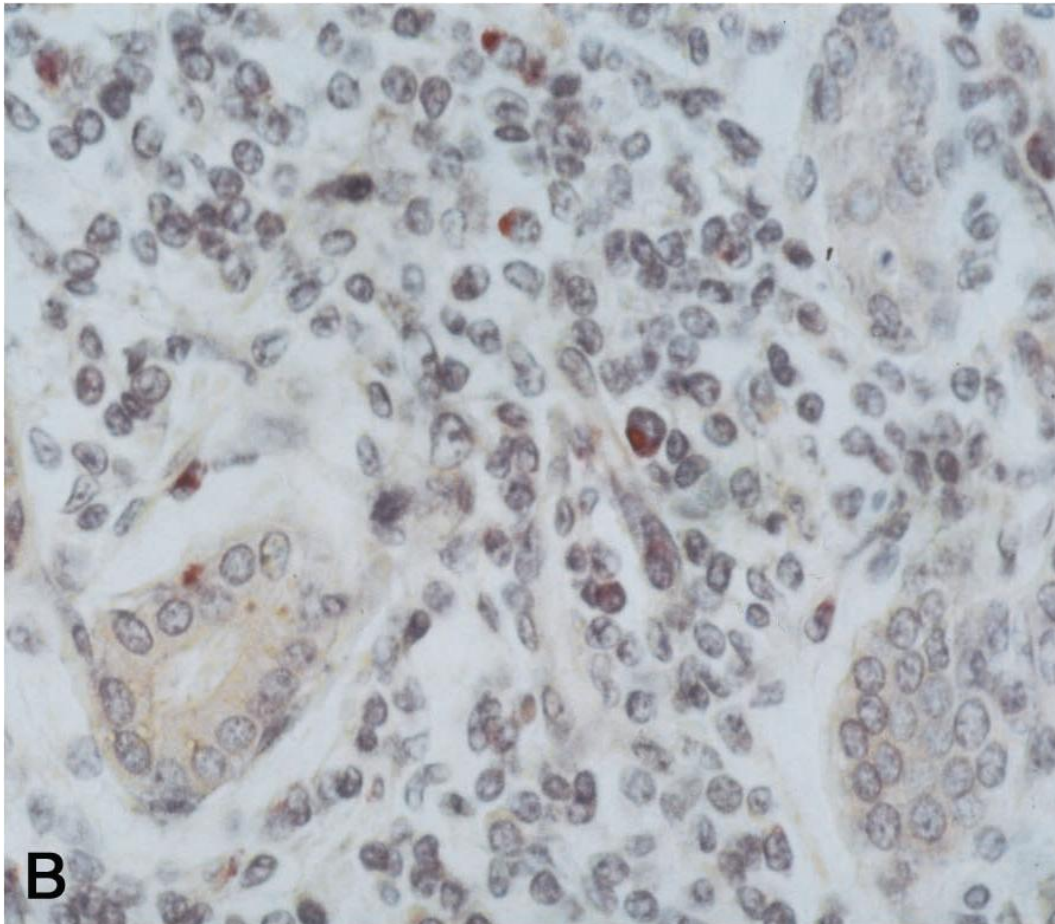


Subpoblaciones de linfocitos periductales y periacinares en el tumor de Küttner⁸



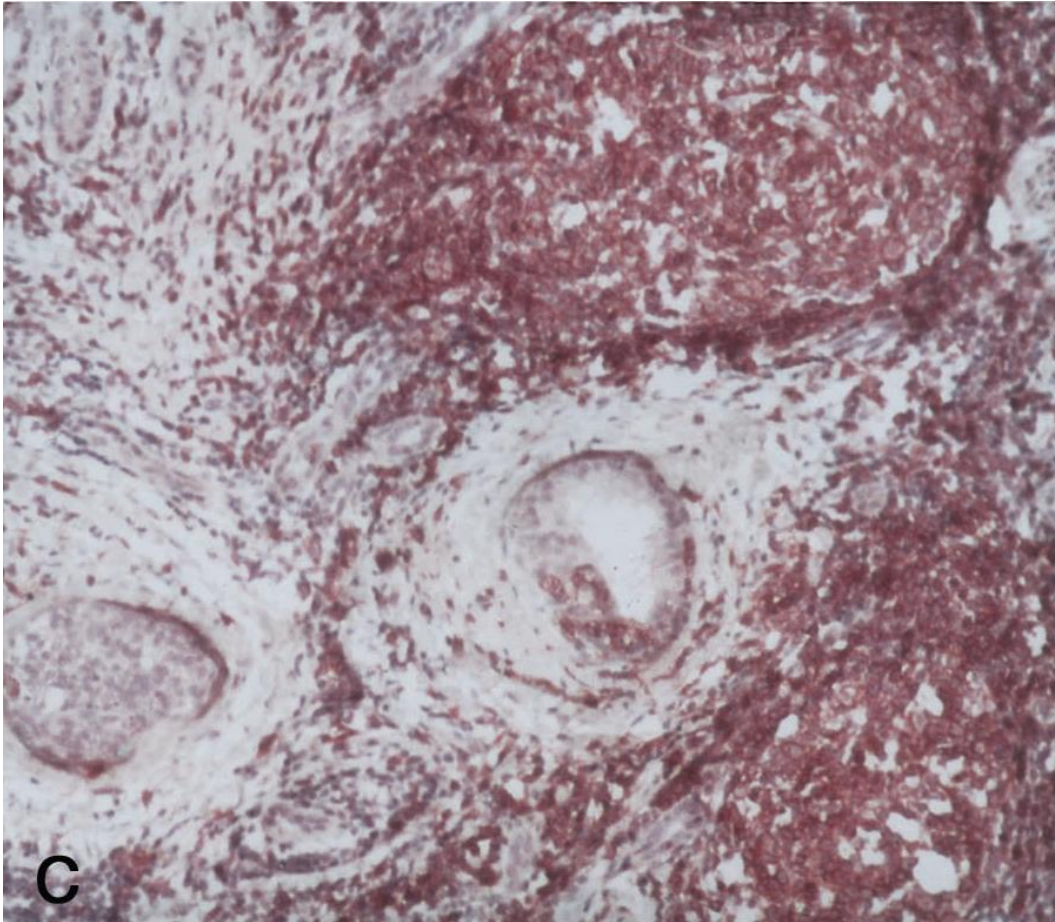
Células T intraepiteliales y periductales en el tumor de Küttner⁸

La proporción de células T CD4 a CD8 es de 1 a 2. La suma de células CD4- y CD8- es ligeramente mayor que la de las células CD3. La granzima B, un antígeno expresado por linfocitos tóxicos activados, se encuentra en los linfocitos periductales y periacinares.⁸



Tinción de granzima B citoplasmática de células T citotóxicas intra y periepiteliales⁸

La expresión de linfocitos B CD20 y Ki-B3 ES exclusiva de los folículos linfáticos (mostrando formación de centros germinales). Existe invasión linfoepitelial de linfocitos B. Los linfocitos B intraepiteliales son en su mayoría monocitos de células B positivas a Ki-B3. Se puede ver un moderado número de células plasmáticas dispersas.⁸



Formación de centro germinal y células B intraepiteliales en una fase tardía del tumor de Küttner⁸

La aparición simultánea de células citotóxicas intraepiteliales y la invasión del epitelio por células B sugiere una respuesta sincronizada de los sistemas de células T y B a un estímulo que es probablemente ocasionado por las células de los conductos o los ácinos. La abundancia de células T indica que el sistema de células T juega el rol predominante en este proceso. También parece que la invasión del epitelio por células citotóxicas es independiente a la reacción inmune dentro y alrededor de los folículos linfáticos. La presencia de células T citotóxicas dentro del tejido dañado es indicativo de una enfermedad autoinmune, pero también se ha visto en enfermedades virales como CMV e infección por el virus de Epstein-Barr.⁸

Las enfermedades autoinmunes son reacciones específicas en contra de antígenos del propio paciente. Hasta el momento no se conoce que antígenos desencadenan esta reacción autoinmune, sin embargo, una predisposición a algunos genotipos MHC se han encontrado involucrados. Las reacciones autoinmunes son procesos extensos y provocan severo daño tisular. Durante un curso espontáneo de la enfermedad, el proceso llegará a su fin una vez que los autoantígenos que provocaron la respuesta inmune sean eliminados por la destrucción de las células que contienen estos antígenos. Esto puede explicar las diferentes etapas en la sialadenitis esclerosante crónica.⁸

En enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple o artritis reumatoide, se ha observado una pronunciada expansión clonal de linfocitos T γ delta. En la sialadenitis esclerosante crónica se ha observado una reacción monoclonal/oligoclonal de TCR γ en la mayoría de los casos, así como similares patrones de reagrupamiento IGH. Estos hallazgos sugieren un proceso autoinmune, porque en las reacciones inflamatorias normales, usualmente se observa un patrón de reagrupamiento policlonal.⁸

En resumen, la sialadenitis esclerosante crónica de la glándula submandibular muestra los rasgos de un proceso autoinmune en donde participan células T citotóxicas positivas a CD8 y macrófagos. Se sugiere una reacción de tipo autoinmune por la presencia de reagrupamientos de TCR γ y la destrucción del epitelio glandular por linfocitos T citotóxicos activados. El antígeno que puede causar la reacción del proceso autoinmune es desconocido.⁸

2.8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

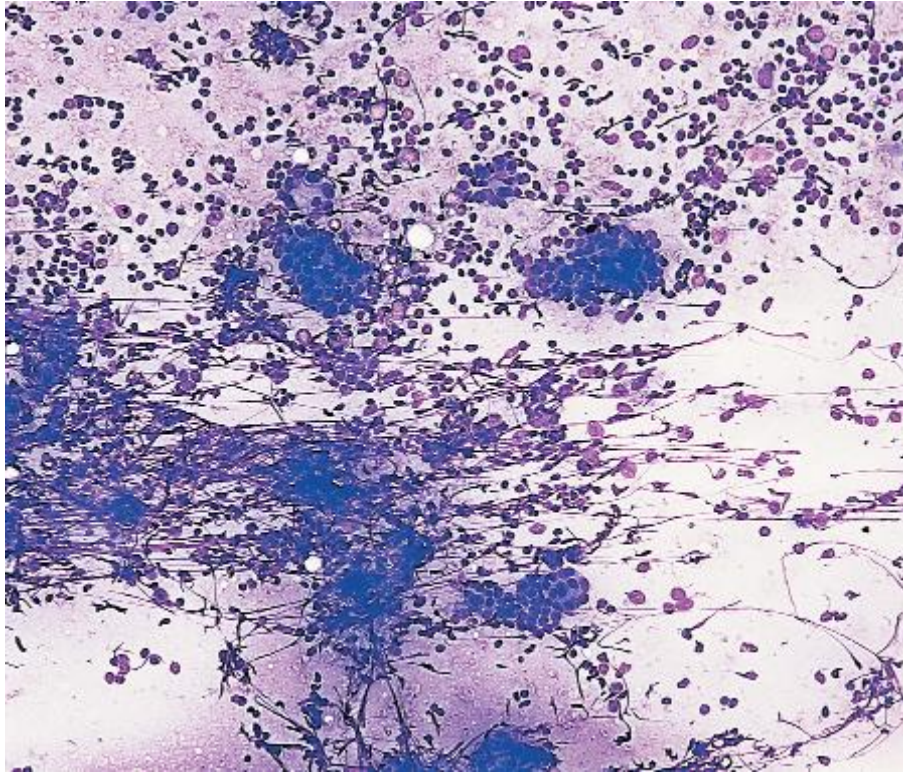
Preoperatoriamente, el tumor de Küttner es mal diagnosticado como una neoplasia maligna debido a su consistencia indurada. Afortunadamente, un apropiado diagnóstico preoperatorio puede ser hecho. El tumor de Küttner puede ser seriamente considerado en pacientes con participación bilateral submandibular, y

el diagnóstico es reforzado por la ausencia de células malignas en las muestras citológicas aspiradas con aguja fina. Se reporta que los rasgos citológicos del tumor de Küttner van de pocas a moderadas células del conducto esparcidas y cubiertas por paquetes de colágeno o de infiltrado linfoplasmático, fragmentos aislados de estroma fibroso y escasos ácinos.

Interesantemente, el tumor de Küttner también puede afectar a la glándula parótida y a glándulas menores. De este modo, una presentación multiglandular es indicativa de sialadenitis esclerosante crónica.

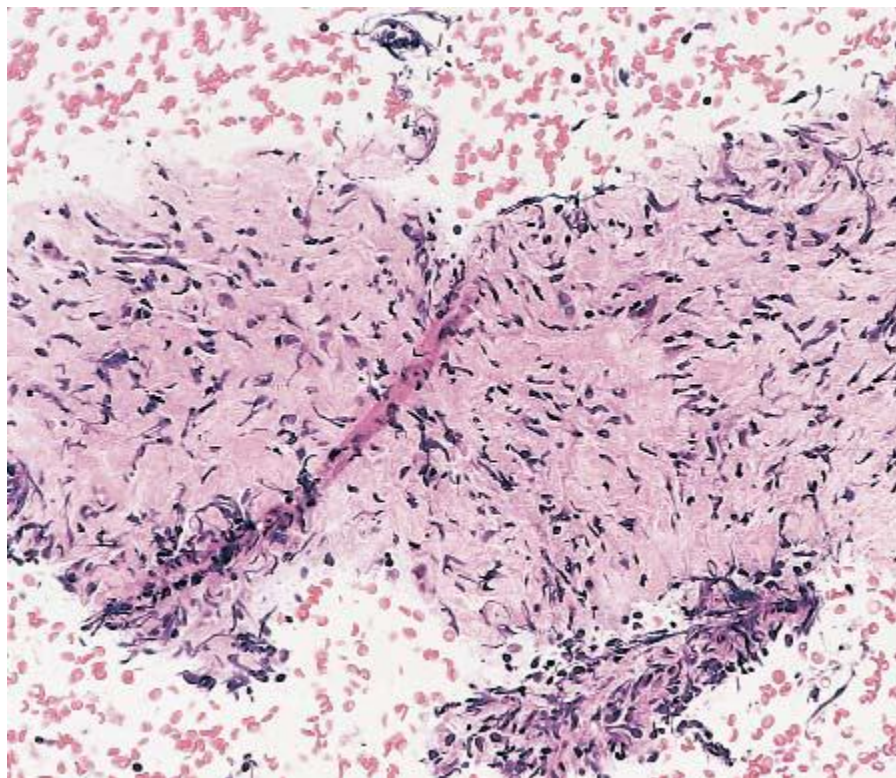
2.8.1. ASPIRACIÓN CITOLÓGICA POR AGUJA FINA

La aspiración citológica por aguja fina es segura, simple y tiene una técnica sencilla, y se practica para el diagnóstico preoperatorio de masas en nódulos linfáticos, glándula tiroides y glándula mamaria. Recientemente ha ido incrementando su uso para el diagnóstico de las lesiones glandulares salivales. Este procedimiento muestra una amplia sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de masas de la glándula salival, proporcionando pruebas útiles para llegar a un tratamiento de manejo conservador o intervención quirúrgica. Los hallazgos citológicos por aspiración con aguja fina del tumor de Küttner se basan en la morfología. Las muestras preparadas del material aspirado muestran desde una concentración de pocas células hasta una concentración hipercelular. Las estructuras del conducto se encuentran fuertemente comprimidas, se encuentran células epiteliales uniformes con núcleos pequeños conteniendo cromatina granular fina. También se puede notar pequeños focos compuestos principalmente por linfocitos, algunos centrocitos de tamaño mediano y núcleo irregular, células dendríticas foliculares, centroblastos alargados y redondos, y figuras mitóticas, que son consistentes con centros germinales. Los conductos forman delicadas estructuras tubulares que frecuentemente tienen a su alrededor fibras colágenas o se encuentran íntimamente invadidos por linfocitos o células plasmáticas.^{9, 10}



El aspirado es moderadamente celular y muestra conductos esparcidos en un fondo de células inflamatorias¹⁰

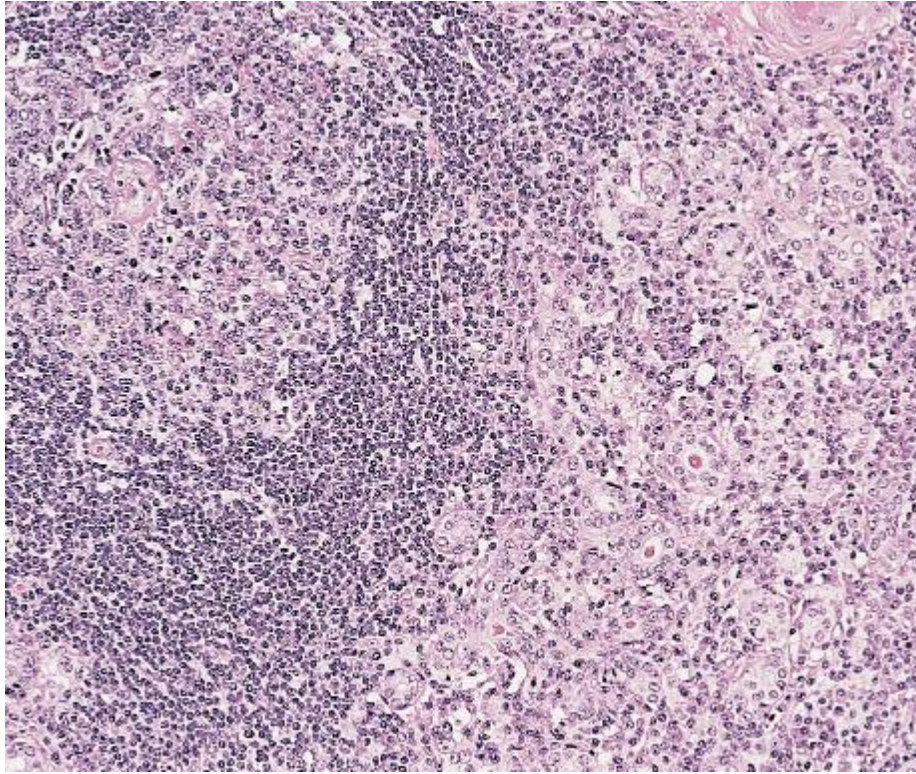
Los ácinos se encuentran ausentes o raramente son encontrados. Se puede encontrar pequeños fragmentos aislados de estroma fibroso, y de un moderado a largo número de células linfáticas que carecen de una atipia definida.^{9, 10}



Se muestran fragmentos de un estroma fibroso hipocelular¹⁰

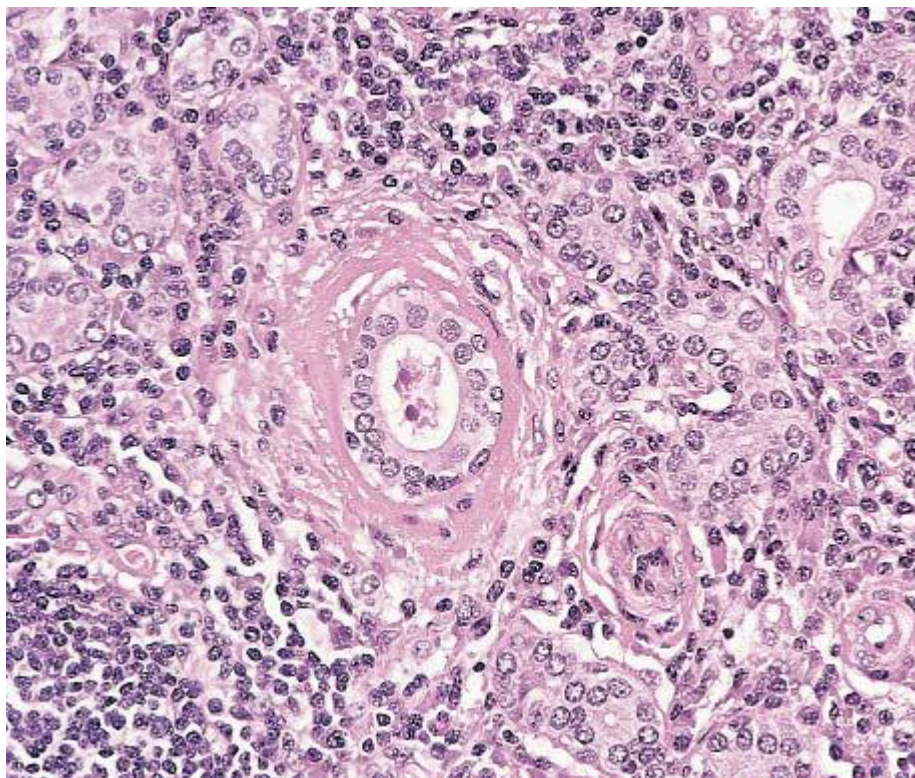
La relativa poca celularidad encontrada en la aspiración citológica de la sialadenitis esclerosante crónica es debida a la fibrosis, haciendo difícil aspirar los elementos celulares, sin embargo, la cantidad de células obtenidas en la aspiración citológica va a depender del grado de fibrosis que afecte a la glándula salival. Por esta razón puede variar la cantidad celular encontrada en una aspiración citológica y esto es directamente proporcional a la fase en la que se encuentre la sialadenitis esclerosante crónica.^{9, 10}

Por otro lado, no se encuentran conductos esparcidos, agregados o islas de epitelio o células mioepiteliales. Estos hallazgos excluyen en el diagnóstico tumores epiteliales de la glándula salival, especialmente aquellos con una reacción prominente linfocítica como en el tumor de Warthon y carcinoma mucoepidermoide.^{9, 10}



Los lóbulos de las glándulas submandibular están infiltrados por una densa infiltración linfoplasmática¹⁰

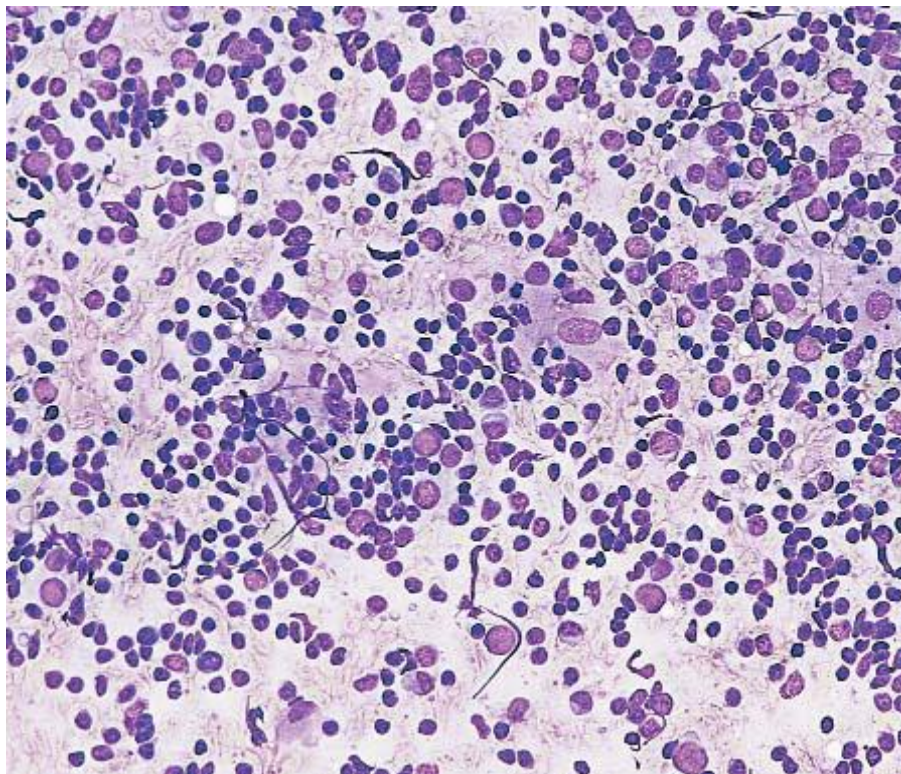
En general en las muestras se encuentra un fondo rico de infiltrado linfoplasmático con escasas estructuras ductales. Pueden identificarse fragmentos de tejido fibroso aislados y hay ausencia de acinos distintivamente.^{9, 10}



Se observa preservación de los conductos y pérdida de ácinos¹⁰

Dado que los hallazgos citológicos no son completamente específicos, el diagnóstico de tumor de Küttner debe ser hecho en combinación con las manifestaciones clínicas estereotípicas. La presencia de un pesado infiltrado linfático puede complicar el diagnóstico diferencial de otros procesos linfoproliferativos como nódulo linfático reactivo intraglandular, lesión linfoepitelial benigna o linfoma de bajo grado. Los hallazgos citológicos de hiperplasia linfática reactiva de nódulos linfáticos intraglandulares son idénticos a aquellos que ocurren en nódulos linfáticos de otros sitios, excepto por la posible inclusión de tejido glandular normal con más acinos que conductos. La lesión linfoepitelial benigna o sialadenitis mioepitelial es concentrada más frecuentemente en pacientes con Síndrome de Sjögren. Un rasgo citológico útil es el hallazgo de fragmentos largos de epitelio con núcleo irregular entremezclados con células linfáticas (islas epimioepiteliales), las cuales difieren por las discretas estructuras tubulares del conducto con núcleos alineados regularmente en el tumor de Küttner. Un diagnóstico de linfoma es fácil si están presentes poblaciones monótonas de

células linfáticas atípicas. De todas formas, un diagnóstico de linfoma de bajo grado, como un linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa, puede mostrar poblaciones mezcladas de células linfáticas sin obvios rasgos nucleares atípicos. Los aspirados de linfomas son usualmente mucho más celulares y la identificación característica de las lesiones linfoepiteliales por infiltración y expansión de islas epiteliales por numerosas células linfáticas puede ser de utilidad. En casos difíciles, un estudio inmunofenotípico por citometría ligera puede ser útil para la distinción de un neoplasma y de una proliferación linfática reactiva.^{9, 10}



Numerosas células linfáticas pequeñas y largas, histiocitos y células plasmáticas, las cuales dominan la imagen citológica¹⁰

2.8.2. SONOGRAFÍA (ULTRASONIDO)

La generación de imágenes por ultrasonidos se basa en la emisión de ondas con frecuencias en el rango de 2 a 10 Mhz, y la recepción del eco acústico producido por la reflexión y la dispersión de dichas ondas en los tejidos. Los ecos

convertidos en señales eléctricas y de vídeo, son amplificadas, procesadas y presentadas en pantalla.^{3, 13}

Existen diferentes modos de obtención de imágenes por ultrasonidos y diferentes formas de presentarlas y visualizarlas. El Modo B relaciona la amplitud de los ecos con distintos niveles de brillo o tono de grises. El Modo B Bidimensional logra escanear un plano corporal y presenta una imagen en dos dimensiones en blanco y negro donde el nivel de grises se relaciona con la amplitud del eco. El Análisis Espectral de Frecuencias permite la representación gráfica en tiempo real del espectro de frecuencias generado por la reflexión del ultrasonido en el torrente vascular. Cada punto del espectro aparece negro, gris o blanco, o color, dependiendo del mayor o menor número de hematíes que se han movido en ese instante a la misma velocidad. Las velocidades más altas se representan como más distantes de una línea basal.^{3, 13}

En los instrumentos ultrasónicos Doppler, el ultrasonido puede ser transmitido en forma continua (Doppler de onda continua) o intermitente (Doppler pulsado). En el Doppler de onda continua, el rayo ultrasónico se emite continuamente a partir de un cristal piezoeléctrico, y el ultrasonido dispersado es recibido por otro cristal. Las señales obtenidas abarcan una profundidad total de penetración de las ondas ultrasónicas sin indicación de la profundidad que se corresponde en cada señal. El Doppler de onda continua presenta ventajas en el registro de frecuencias extremas, por ejemplo, en las estenosis de alto grado.^{3, 13}

En los dispositivos de onda pulsada, se utiliza solo un cristal piezoeléctrico, el cual funciona alternativamente como transmisor y receptor del ultrasonido, con pulsos de milisegundos de duración. La modificación del tiempo entre emisión y recepción del ultrasonido permite modificar también el volumen y la profundidad de la muestra a explorar. Esta técnica permite registrar áreas definidas en profundidades determinadas (denominado Volumen de Muestra), por lo que es posible examinar un vaso aislado a una profundidad precisa, evitando el problema de la insonación simultánea de varios vasos superpuestos, y permitiendo explorar

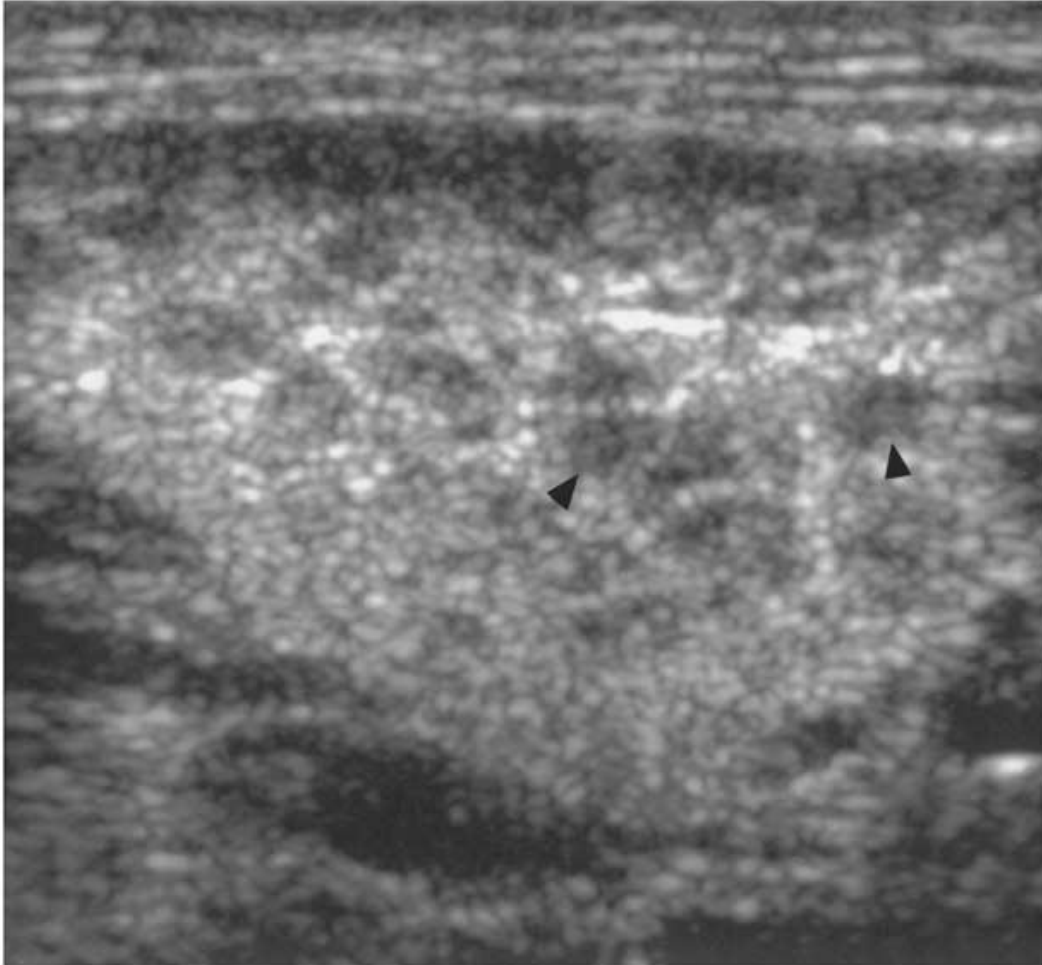
la velocidad del flujo en el centro o en la periferia de un mismo vaso. La posibilidad de explorar vasos independientes, a profundidades específicas, lo convierten en una técnica indispensable para el estudio transcraneano de las arterias del Polígono de Willis.^{3, 13}

Hallazgos sonográficos

La literatura radiológica que habla sobre la sialadenitis esclerosante crónica es escasa y los radiólogos se muestran generalmente poco familiarizados con las características de estas imágenes. La sonografía puede usarse como una primera alternativa para el diagnóstico de sialadenitis esclerosante crónica ya que es eficiente, poco cara y ya tiene una modalidad disponible para la examinación de las glándulas salivales. La resolución alta intrínseca y la capacidad Doppler de la sonografía la hace ideal para la evaluación de estructuras superficiales como las glándulas salivales. Los rasgos sonográficos de la sialadenitis a causa de cálculos y los tumores de las glándulas mandibulares están bien documentados en la literatura; sin embargo, la apariencia sonográfica del tumor de Küttner no ha sido descrita específicamente en la literatura estadounidense.^{3, 13}

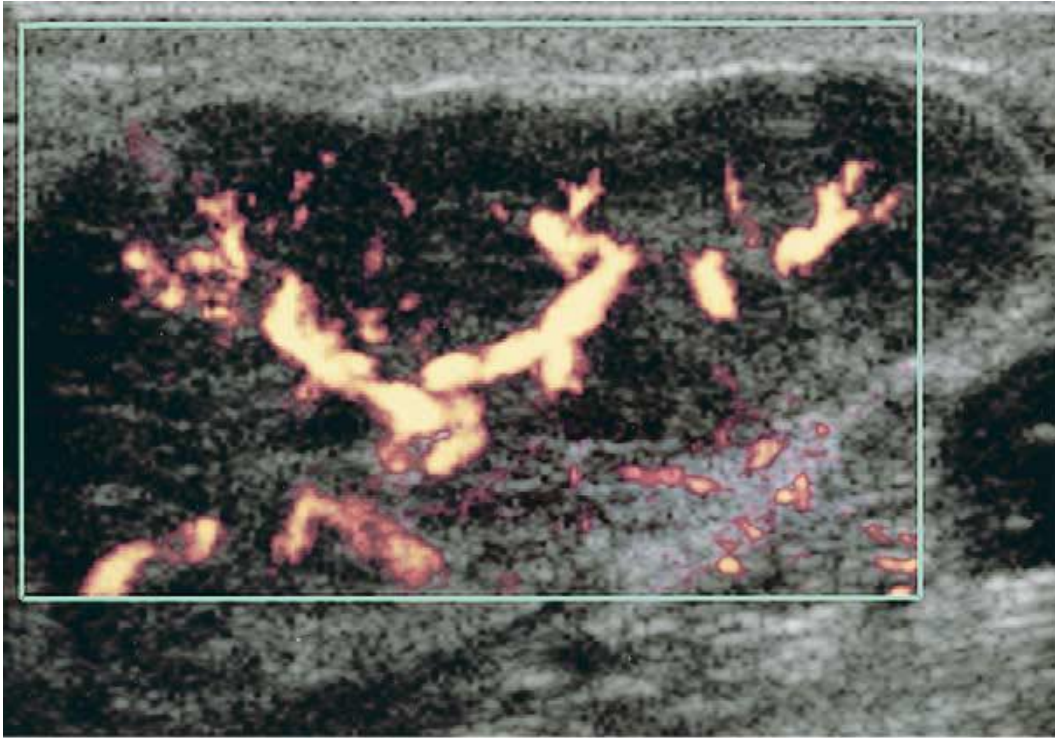
Los siguientes rasgos sonográficos pueden evaluarse: participación localizada o difusa, tamaño, forma, bordes, homogeneidad, presencia de cálculos y conductos dilatados. La distribución de los vasos intraglandulares puede evaluarse usando la sonografía de poder Doppler.

Los rasgos ultrasónicos de la sialadenitis esclerosante crónica han sido descritos como una apariencia difusa, hipoecótica y heterogénea de la glándula con múltiples focos hipoecóticos pequeños junto a un fondo heterogéneo. Esta apariencia es simultánea con cirrosis con o sin dilatación de los conductos o cálculos. Este patrón cirrótico, es muy similar al observado en un hígado cirrótico.¹³



Sonograma transversal de escala gris de la glándula submandibular¹³

La sonografía Doppler generalmente muestra una distribución de vasos sanguíneos intraglandulares normal, sin desplazamiento de los vasos o algún efecto de la masa inflamada sobre los vasos en su cruce dentro de la glándula.^{3, 13}



El poder Doppler muestra prominente vascularidad intraglandular¹³

Las apariencias sonográficas menos comunes incluyen una apariencia glandular heterogénea difusa con dilatación de los conductos, pero sin una lesión localizada. La sonografía también muestra lesiones heterogéneas con glándulas salivales bien definidas y de tamaño normal.^{3, 13}

2.8.3. FDG-PET o PET/CT DE CUERPO COMPLETO

Las decisiones clínicas acerca del tratamiento en los pacientes oncológicos se realizan muchas veces en base a los estudios de imagen.

La mayoría de los métodos de diagnóstico actuales dan información morfológica de los tumores, sin embargo, dan muy pequeña o nula información acerca del metabolismo de las lesiones.¹¹

La Tomografía por emisión de positrones (PET) realizada con fluoro-desoxi-D-glucosa (FDG) proporciona importante información cualitativa y cuantitativa acerca

del metabolismo de los tumores y es un método muy preciso para el diagnóstico y seguimiento de las neoplasias.

El PET utilizado en conjunto con la Tomografía computada (PET – CT), es una extraordinaria combinación de la vasta información de la anatomía seccional que proporciona la Tomografía Computada con la información metabólica que brinda el PET; esta información se obtiene en un solo procedimiento que fusiona estas dos modalidades.¹¹

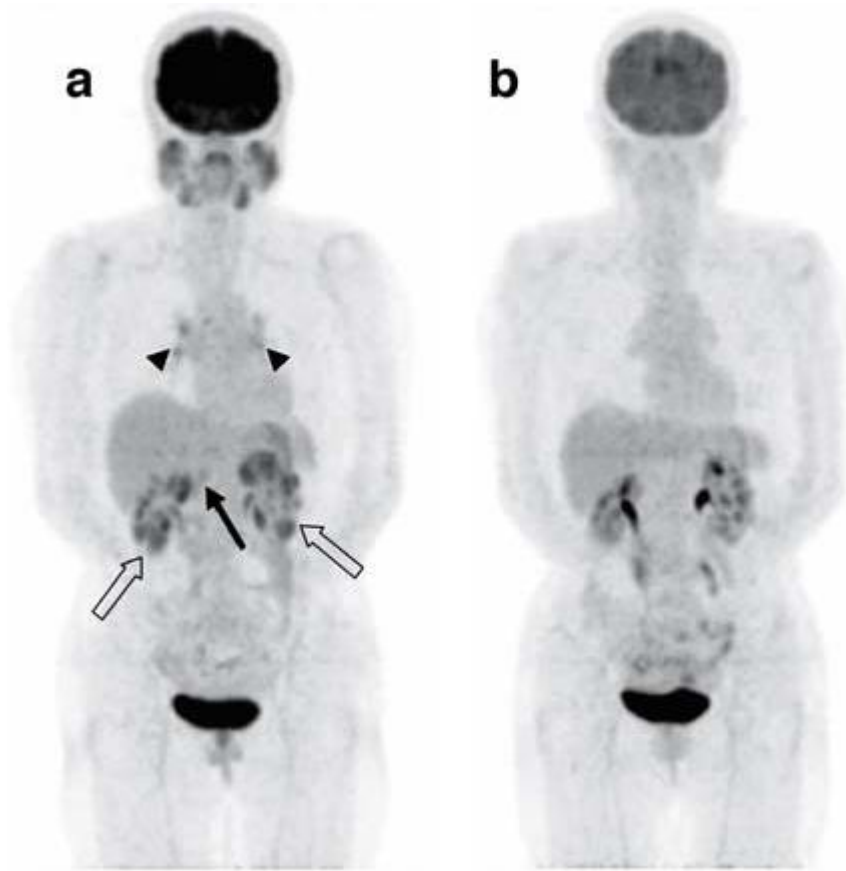
El PET-CT ofrece muchas ventajas en relación con el PET solo. El PET y el PET-CT, juegan un rol cada vez mayor en el cuidado de los pacientes oncológicos.

Ambos métodos han sido ampliamente aceptados para el diagnóstico y el seguimiento del carcinoma broncogénico (células no pequeñas), linfoma, cáncer colorectal y esofágico, melanoma, neoplasias de cabeza y cuello, cáncer de mama y para la caracterización de los nódulos pulmonares.¹¹

La tomografía por emisión de positrones realizada con fluor-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) tiene una modalidad sensitiva para el diagnóstico de muchos tipos de malignidades. La captación de la FDG es causada por el aumento del consumo de glucosa de las células tumorales, pero este hecho también se observa en sitios inflamados e infectados. Por consecuencia, el fenómeno no es específico para tumores malignos.¹¹

La pancreatitis autoinmune es una entidad única con una patogenia donde está involucrado un mecanismo autoinmune. Se ha reportado que la pancreatitis autoinmune está ocasionalmente asociada con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo a la sialadenitis esclerosante crónica.¹¹ Un FDG-PET de cuerpo completo puede usarse para evaluar a la pancreatitis autoinmune y a otras lesiones autoinmunes extrapancreáticas.¹¹ La interpretación de la imagen del PET es evaluada calculando el valor de captación máxima estándar. El análisis visual

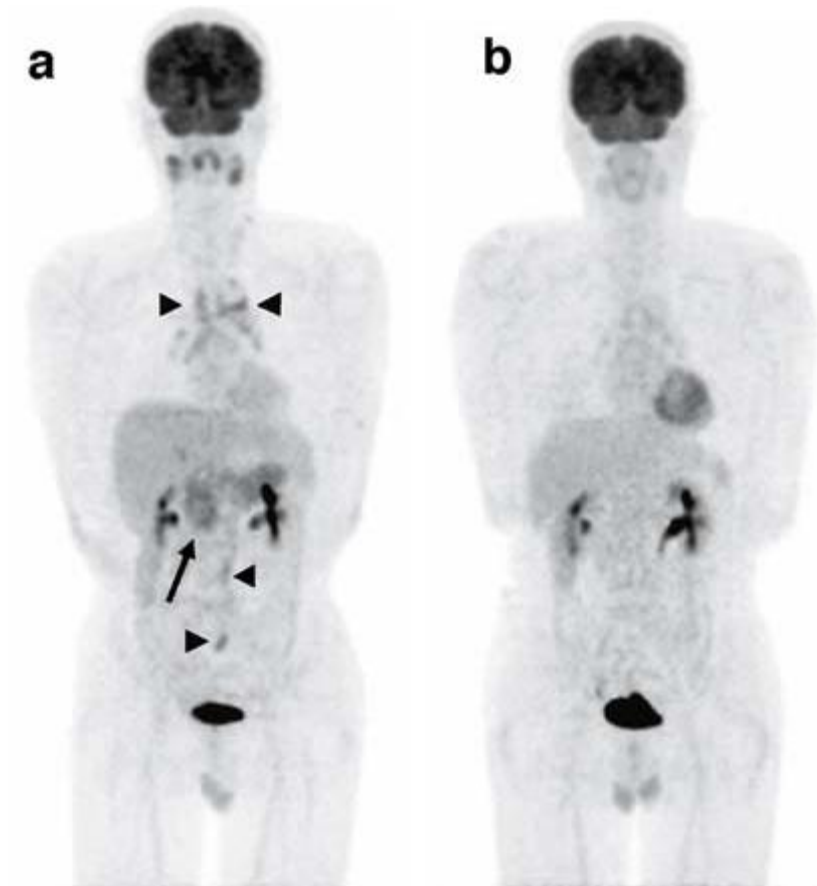
del FDG captado se hace usando una escala de cuatro puntos, donde 0= hay ausencia de captación, 1= captación de bajo grado (la captación está presente, pero es inferior a la captación de un hígado), captación de grado intermedio (similar a la captación de un hígado), y 3= captación de alto grado (entre la captación de hígado y una captación cerebral).¹¹ La pancreatitis autoinmune se caracteriza por un estrechamiento irregular del conducto pancreático principal, agrandamiento del páncreas, incremento en los niveles serológicos de globulina γ , IgG o IgG4, presencia de anticuerpos y responde a la terapia esteroidea. Los pacientes con pancreatitis autoinmune frecuentemente tienen varias lesiones extrapancreáticas asociadas a la pancreatitis autoinmune, incluyendo la colangitis autoinmune, sialadenitis esclerosante crónica, RF, linfadenopatía, colecístico esclerosante, neumonía intersticial, nefritis túbulointersticial, seudotumores inflamatorios hepáticos y seudotumores inflamatorios del pulmón. Se ha reportado que la pancreatitis autoinmune causa intensa captación de FDG en el páncreas. También se reporta que los seguimientos de PET a pacientes que han recibido terapia esteroidea muestran una desaparición de la captación intensa en el páncreas; aunque también se ha reportado la resolución espontánea de la masa pancreática en la pancreatitis autoinmune sin haberse aplicado terapia esteroidea. En los PDG-PET de cuerpo completo en pacientes con pancreatitis autoinmune se han encontrado lesiones extrapancreáticas. Muestran PDG anormales glándulas salivales aumentadas de tamaño: submandibular, parótida; nódulos linfáticos: mediastinales, hiliares, abdominales, axilares e iliacos. Se ha encontrado parénquima renal agrandado bilateralmente, la pared de la vesícula biliar engrosada. También se ha reportado de captaciones incrementadas de FDG en lesiones extrapancreáticas sin la involucración del páncreas en un paciente con enfermedad asociada a IgG4. El hecho que en la sialadenitis esclerosante crónica hay presencia de células plasmáticas positivas a IgG4, aunado a la correlación existente entre el tumor de Küttner y otras enfermedades esclerosantes, permite llegar a su diagnóstico gracias al PDF-PET de cuerpo completo.¹¹



FDG-PET de una paciente femenina con pancreatitis autoinmune, sialadenitis esclerosante crónica, linfadenopatía y nefritis intersticial antes y durante la terapia esteroidea. (a) se muestra una captación FDG anormal, no solamente en la cabeza del páncreas (flecha negra) sino también en las glándulas submandibular y parótida bilateralmente, mediastino, nódulos linfáticos hiliares bilaterales (cabezas de las flechas) y en ambos riñones (flechas blancas). (b) durante la terapia esteroidea se muestra una captación residual FDG en ambas parénquimas ranales, pero en las glándulas salivales ya no se muestra una captación FDG anormal, tampoco en el mediastino ni en los nódulos linfáticos hiliares¹¹

Marcadores serológicos, incluyendo IgG, IgG4 y globulina γ están estrechamente relacionados con la actividad de la enfermedad en la pancreatitis autoinmune, y la elevación de estos marcadores serológicos seguidos o durante una terapia esteroidea puede indicar la recurrencia de la actividad de la enfermedad en la pancreatitis autoinmune o la presencia de lesiones extrapancreáticas como la sialadenitis esclerosante crónica. Sin embargo, la recaída de los órganos no puede ser detectada solamente con los hallazgos serológicos. Debido a que el

PDG-PET o PET/CT es un exámen de cuerpo completo, es una excelente herramienta para hallar lesiones activadas y para monitorear la actividad de las enfermedades seguidas de una terapia esteroidea. Al igual que la pancreatitis autoinmune, la sialadenitis esclerosante crónica también puede ser monitoreada con este tipo de tomografías.¹¹



Paciente de 53 años con pancreatitis autoinmune, sialadenitis crónica esclerosante y linfadenopatía antes de y después de terapia corticoesteroide. a) se muestra una captación PDG anormal en el páncreas, glándula submandibular y mediastino, nódulos linfáticos biliares y abdominales bilateralmente, b) se muestra una captación normal del páncreas, glándulas salivales y nódulos linfáticos¹¹

2.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Posibles diagnósticos diferenciales de la sialadenitis esclerosante crónica son otras lesiones inflamatorias benignas de las glándulas salivales como, sialadenitis crónica simple, sialometaplasia necrozante, sialolitiasis, efectos por radiación, pseudotumor inflamatorio y lesiones linfoepiteliales benignas.

Una de las causas más comunes de la inflamación crónica de la glándula salival es relacionada a la artritis reumatoide, la cual es debida a una patogenia inmune. Usualmente, estos casos no tienen síntomas en relación con la sialadenitis. Sin embargo, la sialolitiasis es la causa más común de pacientes sintomáticos. Histológicamente se observan varios grados de atrofia, fibrosis e inflamación crónica, pero el marcado infiltrado linfoplasmático periductal y la fibrosis que envuelve a los conductos típicos del tumor de Küttner no están presentes.^{1, 15, 16}

La sialometaplasia necrozante es una entidad que ocurre principalmente en glándulas salivales menores del paladar, las cuales pueden ser confundidas con un carcinoma. Se piensa en una etiología isquémica que produce lesiones ulceradas con necrosis parcial, de las glándulas asociadas con regeneración y metaplasia escamosa de los conductos adyacentes. Su localización y la falta de infiltrado linfoplasmático diferencian a esta entidad de la sialadenitis esclerosante crónica.¹

Lesiones linfoepiteliales benignas son vistas en el síndrome de Mukulicz, el cual es un aumento de volumen de las glándulas lagrimales y salivales. El aumento de volumen de las glándulas salivales es usualmente simétrico. La enfermedad de Mukulicz es parte de un síndrome más complejo conocido como síndrome de Sjögren, el cual también incluye queratoconjuntivitis, xerostomía y artritis reumatoide. Los rasgos principales son infiltración linfática e islas epimioepiteliales, las cuales consisten en nidos sólidos de proliferación mioepitelial prominente infiltradas por poblaciones de linfocitos T y B. La presentación y los rasgos histológicos son diferentes al tumor de Küttner.^{1, 15, 16}

La sialolitiasis puede ser vista en todas las glándulas mayores, aunque son más comunes en la glándula submandibular. La obstrucción ductal produce inflamación del tejido que lo rodea y seguido de atrofia acinar. La examinación radiográfica muestra una masa radiopaca. La examinación histológica muestra conductos dilatados y destrucción variable del tejido salival. Otra vez, los hallazgos histológicos del tumor de Küttner no se observan.

Los efectos de la radiación son más frecuentes observarlos en las glándulas submandibulares porque son parte de los campos de radiación para tumores de la cavidad oral. Se observa atrofia acinar, inflamación crónica, y metaplasia escamosa. La población de linfocitos es principalmente formada por células B y células T esparcidas, sin la distribución topográfica peculiar vista en la sialadenitis esclerosante crónica.

El tumor miofibroblástico inflamatorio es un proceso inflamatorio raro que puede ocurrir en las glándulas salivales primordialmente como una reacción a un daño. Se compone de una mezcla de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y miofibroblastos, la cual está en agudo contraste con el infiltrado linfoplasmático monótono de la sialadenitis esclerosante crónica.^{1, 15, 16}

Linfoma de células B de zona marginal extranodular de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa:

Este tipo de linfoma es un linfoma de células B de bajo grado descrito por primera vez por Isaacson y Wright en 1983, el cual está incluido en la Clasificación Europea-Americana de Neoplasias Linfoides. En la glándula salival el linfoma de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa surge con un antecedente de sialadenitis linfoepitelial y es frecuentemente, aunque no siempre, asociado con síndrome de Sjögren. Histológicamente, los tumores están compuestos por células neoplásicas de la zona marginal, también llamadas células tipo centrocito o células B monocíticas, con un núcleo de redondo a irregular, un abundante citoplasma pálido, y un número variable de células plasmáticas. Están usualmente

presentes folículos reactivos, con células B monoclonales ocupando la zona marginal y/o la región interfolicular. Ocasionalmente, los folículos contienen un exceso de células en la zona marginal (colonización folicular). En tejidos epiteliales las células de la zona marginal invaden típicamente la mucosa adyacente o el epitelio glandular, formando lesiones linfoepiteliales.^{14, 15}

En una coloración inmunohistoquímica las células del tumor expresan antígenos asociados a células B, son positivas las inmunoglobulinas superficiales (M > G o A), son negativas las inmunoglobulinas D, expone restricción de la cadena ligera monotípica, y son negativos a CD5 y CD10. Las células plasmáticas están con frecuencia distribuidas en distintas zonas subepiteliales o interfoliculares, y son monoclonales en arriba del 40% de los casos.^{14, 15}

El linfoma de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa es el resultado de la proliferación y la diferenciación de linfocitos B en asociación con epitelio de la mucosa. En casos normales el linfoma de tipo de tejido linfático asociado a mucosa se encuentra predominantemente en los anillos de Waldeyer y en las placas de Peyer. Un concentrado organizado de tejido linfático no se encuentra en la mucosa gástrica normal, ni tampoco en un tejido glandular salival o tiroideo normal, aunque estos tejidos son sitios comunes para la aparición de linfomas de tipo de tejido linfático asociado a mucosa. En estos casos el linfoma es precedido típicamente por una proliferación de tejido linfático asociado a la mucosa con un antecedente de inflamación crónica o un proceso autoinmune.¹⁴

Los linfomas salivales de tipo de tejido linfático asociados a la mucosa están típicamente relacionados con un proceso inflamatorio conocido diversamente como lesión benigna linfoepitelial, enfermedad de Mukulicz, y sialadenitis mioepitelial. Recientemente, el término sialadenitis linfoepitelial ha sido propuesto para un reflejo más adecuado de la naturaleza biológica de este proceso.^{14, 15}

La sialadenitis linfoepitelial se encuentra virtualmente en todos los pacientes con síndrome de Sjögren pero puede aparecer sin la presencia del síndrome. Está asociado con infiltración linfática en el tejido de la glándula salival, produciendo atrofia y destrucción de los acinos. Las lesiones linfoepiteliales son el resultado de la atrofia del conducto y la proliferación de células epiteliales basales, asociadas con infiltración intraepitelial de células B en la zona marginal. Esto es análogo a las lesiones linfoepiteliales vistas en casos gastrointestinales de linfomas de la zona marginal extranodulares. Típicamente los folículos linfáticos reactivos rodean a los conductos alterados y el agregado de células B de zona marginal puede estar presente alrededor de los conductos afectados, así como alrededor de los folículos reactivos. La sialodocuitis aguda y la fibrosis no son rasgos típicos de la sialadenitis linfoepitelial.¹⁵

El desarrollo de un franco linfoma se caracteriza por amplias hojas de células de zona marginal fuera de los folículos y por lesiones linfoepiteliales.

El tumor de Küttner no está asociado con el síndrome de Sjögren y la progresión a linfoma se ha reportado en tan solo un caso.¹⁵

Los rasgos histológicos de la sialadenitis esclerosante crónica en la mayoría de los casos son diferentes a aquellos registrados en la sialadenitis linfoepitelial. Los conductos están típicamente dilatados y llenos con secreciones espesas; hay presencia de sialolitos en un 50-80% de los casos. La fibrosis periductal, asociado con un infiltrado linfoplasmático, puede contener folículos reactivos y centros germinales. La fibrosis lobular y la atrofia acinar se observan en casos avanzados. Aunque el infiltrado linfático puede ser prominente, la presencia de una fibrosis marcada y la relativa falta de proliferación epitelial, en la mayoría de los casos, distingue al tumor de Küttner de la sialadenitis linfoepitelial. Puede haber una superposición morfológica en algunos casos, y lesiones linfoepiteliales pueden estar descritas en el tumor de Küttner.¹⁵

La patogenia de la sialadenitis crónica esclerosante es postulada por la obstrucción de algún conducto debido a secreciones anormales, llamandola “sialadenitis obstructiva electrolítica”. Sin embargo, la presencia de folículos reactivos en la mayoría de los casos indica un componente inmunológico en el proceso. Por lo tanto, es posible que el establecimiento de la estimulación inmune crónica debido a la obstrucción mecánica del conducto y la liberación de antígenos desde las células parenquimales provean un sustrato para el desarrollo de un linfoma de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa.¹⁵

La ausencia de lesiones linfoepiteliales puede deberse a las diferencias en el epitelio de las glándulas submandibular comparadas con la parótida, la cual, es el sitio más pre disponente para desarrollar linfomas de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa. También es posible que la naturaleza del estímulo inmune del tumor de Küttner sea diferente al que usualmente se presenta en el síndrome de Sjögren o en la sialadenitis linfoepitelial, dando como resultado células neoplásicas con diferente epiteliotropismo o que el daño de los conductos debido a la sialadenitis obstructiva pueda alterar la relación de las células neoplásicas de zona epitelial con el epitelio.

Variante esclerosante del linfoma folicular:

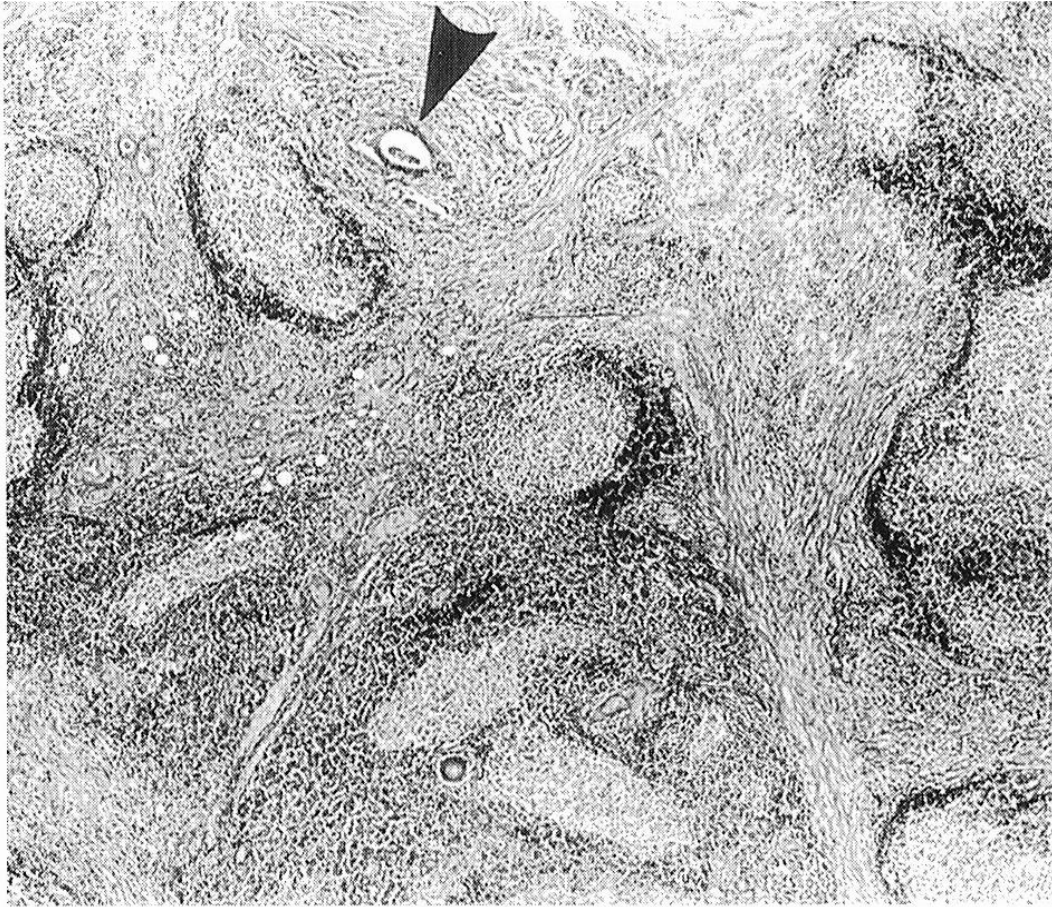
Bennet y Mollet estudiaron la esclerosis en linfomas no Hodgkin y reportaron al “linfosarcoma esclerótico nodular” como una entidad patológica distinta, para tales casos se manifiesta un único patrón de crecimiento intranodular difuso y folicular con una formación de una banda fibrosa extensa. Después, Bennet concluyó que el linfosarcoma esclerótico es una variante clinopatológica de los linfomas de origen celular central folicular, esta conclusión fue respaldada por los subsecuentes estudios inmunomorfológicos de Lente y Mohri; y de Lukes y Collins. La esclerosis usualmente se desarrolla en tumores derivados en los nódulos linfáticos retroperitoneales e inguinales. Sin embargo, este fenómeno también puede ser encontrado en otros órganos extralinfáticos, como en el hueso medular. Se han reportado casos con una variante esclerosante del linfoma

folicular derivado de las glándulas submandibulares que se semeja al tumor de Küttner.¹⁴

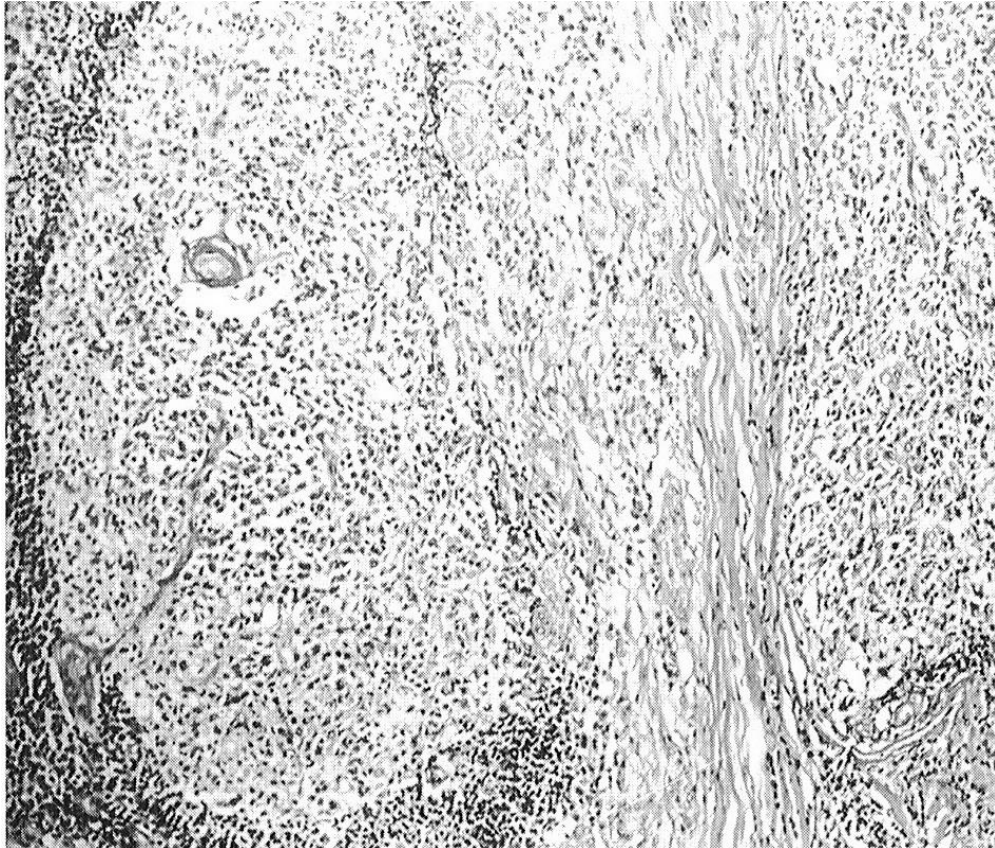
Una extensiva esclerosis es observada más frecuentemente en linfomas foliculares que en linfomas no Hodgkin difusos. Dos patrones distintos de fibrosis han sido identificados; uno es caracterizado por una birrefringencia, frecuentemente amplia, de bandas colágenas que dividen el tumor en nódulos irregulares y usualmente se extiende en tejido suave perinodular, mientras que el otro es caracterizado por una fibrosis fina que separa las células tumorales en agrupaciones. Aunque la banda amplia de fibrosis puede ser observada en pacientes con linfoma folicular y en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso, es más común encontrarlo en los pacientes con linfoma folicular.¹⁴

En contraste con los linfomas de tipo de tejido linfático asociado a la mucosa, los cuales son característicos en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren o sialadenitis mioepitelial, la patogenia del linfoma folicular aún permanece sin aclarar.

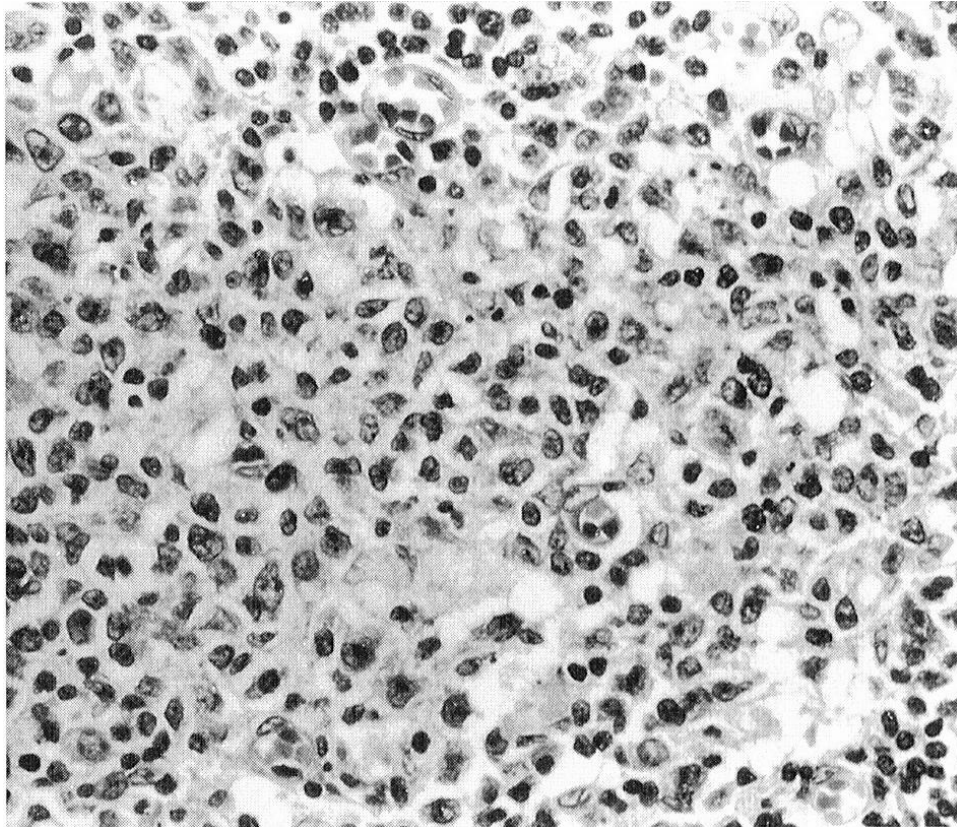
Los rasgos histológicos constan de una infiltración linfomatosa que ocupa la mayor parte de la glándula submandibular. De acuerdo a un campo de bajo aumento, los folículos neoplásicos exhiben variadas formas y tamaños y están separados en dos lóbulos por un septo de tejido conectivo de gran espesor.¹⁴



Folículos neoplásicos exhiben centros germinales relativamente poco definidos, con un manto linfático angosto, sin un acuerdo zonal¹⁴



De acuerdo a un campo de bajo aumento, los folículos neoplásicos consisten de centrocitos, centroblastos y células con diferenciación celular plasmática. También se encuentran unas pocas mitosis y macrófagos benignos¹⁴



La diferenciación de la zona marginal está ausente. En el tejido residual de la glándula salival atrófica, existe infiltración crónica periductal de pequeños linfocitos y células plasmáticas. Las células tumorales presentes son CD 10+, BCL-6+, CD 20+, CD 79^a+, CD 3-, CD 5-, CD 21-, CD 23-, CD 43-, CD 45RO- BCL -2- y ciclina D1-. En los folículos neoplásicos, una porción de los centroblastos y células con diferenciación celular plasmática exhiben inmunoglobulina intracitoplasmática monoclonal. Redes celulares dendríticas foliculares bien preservadas son fácilmente detectables con anticuerpos monoclonales CD 21 o CD 23¹⁴

Estos hallazgos patológicos son similares a los hallados en el tumor de Kuttner, incluyendo la separación de la glándula afectada por un septo de tejido conectivo de gran grosor, la presencia de inflamación crónica periductal con ectasia ductal y fibrosis periductal, así como la presencia de folículos linfáticos con centros germinales. Además los pacientes desarrollan una masa dolorosa de la glándula submandibular, sin ninguna evidencia de infección. Por lo tanto este tipo de variante esclerosante del linfoma folicular debe añadirse a la lista de diagnósticos diferenciales de la sialadenitis esclerosante crónica de las glándulas submandibulares.¹⁴

2.10. TRATAMIENTO

Existe poco o nada de información acerca del tratamiento para la sialadenitis esclerosante crónica. La mayoría de los tratamientos se basan en la excisión quirúrgica de las glándulas salivales afectadas, sin embargo, esto obedece a la confusión en el diagnóstico, en donde en la mayoría de los casos se sospecha de una neoplasia. Si se comprueba que una glándula salival mayor ha dejado de ser funcional, puede suponerse que la destrucción del parénquima es completa y que la glándula está fibrosada. Dado que tales glándulas tienden a sufrir infecciones agudas del árbol ductal persistente, será necesaria la sialadenectomía. La pérdida total de producción salival a consecuencia de la sialadenitis esclerosante crónica tiene como complicación la xerostomía. Deben prescribirse geles fluorados diariamente y debe instaurarse una meticulosa higiene oral. Los sustitutos de la saliva alivian algo la sequedad; si persiste cierto grado de salivación, el flujo salival puede aumentarse con dispositivos electroestimuladores. La pilocarpina también puede estimular el flujo salival si no están destruidas todas las unidades acinares.²⁹

Recientemente, por la inclusión de la sialadenitis esclerosante crónica dentro del grupo de “enfermedades esclerosantes relacionadas con IgG4”, se ha tomado a la terapia corticoesteroide como una alternativa de tratamiento. Incluso hay reportes de casos tratados con “terapia esteroide” en los que hay afectación multiglandular y en donde la sialadenitis esclerosante crónica se encuentra presente, mostrando una remisión tanto de los órganos afectados, así como, de la sialadenitis esclerosante crónica. Este hecho es debido a que se ha observado un alto índice de remisión en otras enfermedades esclerosantes gracias a la administración de corticoesteroides. Más aun, la administración de corticoesteroides es una terapia estándar para la pancreatitis autoinmune. Lamentablemente, no existen estudios acerca de los efectos de los corticoesteroides en la sialadenitis esclerosante crónica.^{11, 18, 19}

3. TUMOR DE KUTTNER, PARTE DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON IgG4

Se ha documentado la abundancia de células plasmáticas positivas a IgG4 en la sialadenitis esclerosante crónica de la glándula submandibular, sugiriendo que esta es una forma de sialadenitis que cae dentro del espectro de enfermedades esclerosantes relacionadas con IgG4, del cual la lesión prototipo es la pancreatitis (autoinmune) esclerosante linfoplasmática. Las enfermedades esclerosantes relacionadas con IgG4 es una condición sistémica probablemente de naturaleza autoinmune, frecuentemente afecta a más de un órgano, y usualmente muestra una buena respuesta a la terapia esteroidea. Los sitios involucrados que se han reportado son el páncreas, tracto biliar, vesícula biliar, hígado, glándulas salivales, retroperitoneo, riñón, mamas, pulmón, tiroides, próstata, nódulos linfáticos y glándulas lagrimales.¹⁷⁻²⁴

3.1. DACRIOADENITIS ESCLEROSANTE CRÓNICA

La dacrioadenitis esclerosante crónica muestra abundantes células plasmáticas positivas a IgG4.

Los cambios histológicos de la glándula lagrimal debidos a esta enfermedad son similares a aquellos de la sialadenitis esclerosante crónica de la glándula submandibular, con atrofia de acinos, infiltración linfoplasmática, formación de folículos linfoides, fibrosis periductal y esclerosis.²⁴

Una examinación de microscopia ligera de la glándula lagrimal muestra una fibrosis periductal con atrofia parenquimal y una infiltración difusa de células linfoides reactivas. Lesiones linfoepiteliales e infiltración linfoide intraepitelial se encuentran ausentes. Una coloración de citoqueratina muestra que la proliferación ductal está presente dentro de la infiltración linfoide, acompañada por atrofia acinar. La mayoría de los linfocitos que están dentro del área folicular son células

B reactivas a CD20. Una coloración de CD3 muestra infiltración difusa de células T, las cuales predominan sobre las células B. Una coloración CD4 muestra que la mayoría de células T son células T cooperadoras, que se encuentran principalmente en el área interfolicular.²⁴

En una inmunocoloración, se observan numerosos agregados de células plasmáticas positivas a IgG4. Estos hallazgos son comparables a aquellos observados en varias lesiones que constituyen a enfermedades esclerosantes relacionadas a IgG4; incluyendo frecuentemente la involucración de múltiples sitios. La proporción de células T positivas a CD4 y CD8 es de 2:1.²⁴

Una biopsia nasofaríngea junto con un ensayo de suero IgG4/IgG puede representar un método alternativo para la investigación en pacientes que presentan inflamación de la glándula lagrimal, y así no recurrir a un procedimiento de orbitotomía. Un diagnóstico a tiempo y un pronto tratamiento esteroideo son importantes.²⁴

3.2. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria está caracterizada por una inflamación destructiva y fibrosis que afecta los interlúbulos, el septo y el segmento del conducto biliar. La colangitis esclerosante primaria se asocia a enfermedades inflamatorias del intestino, carcinoma colangiocelular, fibrosis mediastinal, tiroiditis de Riedel y pancreatitis. Recientemente, se ha reportado una asociación entre la colangitis esclerosante y sarcoidosis. Sin embargo, los hallazgos histológicos de estas enfermedades no son idénticos a los de la colangitis esclerosante primaria.¹⁹

Además de los hallazgos histológicos no específicos, rasgos tales como anillos concéntricos de tejido fibroso con edema y células inflamatorias alrededor de los conductos biliares son vistos en pacientes con colangitis esclerosante primaria. La etiología de la colangitis esclerosante primaria es todavía desconocida, aunque la

infiltración linfática en las áreas portales sugiere un proceso destructivo inmuno-mediado. Muchos reportes en el que las células epiteliales biliares de pacientes con colangitis esclerosante primaria expresan antígenos HLA-DR, sugiriendo también que la colangitis esclerosante primaria es una enfermedad autoinmune.¹⁹

Los pacientes con una enfermedad autoinmune frecuentemente sufren de alguna otra o muchas otras enfermedades autoinmunes. Es bien conocido, por ejemplo, que hay una relación muy cercana entre la colangitis esclerosante primaria y una enfermedad intestinal inflamatoria, particularmente colitis ulcerativa. Recientemente, anticuerpos contra un péptido compartido en el epitelio biliar y del colon se ha reportado en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Sin embargo, las lesiones patológicas en la colitis ulcerativa no se asemejan a las de la colangitis esclerosante crónica.¹⁹

En un estudio, se comparó los patrones colorantes producidos por varios anticuerpos que reaccionaron con las glándulas submandibulares y los conductos biliares en un paciente con sialadenitis esclerosante crónica y con colangitis esclerosante primaria.¹⁹

Con un anticuerpo anti-HLA-DR, las células B localizadas en el centro de los folículos linfáticos estaban teñidas. Además, sólo las células acinares dañadas de la glándula salival y los alrededores de los conductos salivales estaban teñidas. Algunas células acinares dañadas interpuestas con células inflamatorias mostraron una tinción positiva, mientras que los conductos de las glándulas salivales y las células acinares normales no se tiñeron. Los conductos biliares también estaban rodeados por células B activadas, pero no mostraron ninguna tinción en su epitelio.¹⁹

Con un anticuerpo anti-b-FGF, se encontraron células positivas alrededor de los conductos biliares y salivales así como en áreas esclerosantes. Incluso en las áreas normales de la glándula salival, había una infiltración difusa de mastocitos.

Conforme la esclerosis progresaba, el número de mastocitos infiltrados aumentaba. Con un anticuerpo anti-HMCT para triptasa mastocítica dio una imagen similar. Con un anticuerpo anti-PDC-E2, no se observó tinción tanto en la glándula salival como en el conducto biliar.¹⁹

Los hallazgos histológicos de estas dos enfermedades son muy similares. Además, la distribución de las células inmunológicas tales como células presentadoras de antígeno HLA-DR-positivas, linfocitos y mastocitos son similares en ambas enfermedades. Estas células inmunológicas están localizadas en áreas periductales y esclerosantes tanto en los conductos biliares como en los conductos salivales. Estos hallazgos sugieren que reacciones inmunes similares ocurren tanto en los conductos salivales como en los conductos biliares.¹⁹

3.3. PANCREATITIS AUTOINMUNE

La pancreatitis autoinmune es frecuentemente asociada con varias lesiones extrapancreáticas. Estas lesiones son estenosis del conducto biliar intra o extra hepático debido a la colangitis esclerosante, inflamación crónica de glándulas salivales, fibrosis retroperitoneal y linfadenopatía. La pancreatitis autoinmune es histológicamente caracterizada por una densa infiltración linfoplasmática con fibrosis a través del páncreas, y también se le conoce como pancreatitis esclerosante linfoplasmática. Este peculiar proceso inflamatorio se observa en el conducto biliar extrahepático, glándulas salivales y en tejido peripancreático retroperitoneal de pacientes con pancreatitis autoinmune. Infiltraciones de abundantes células plasmáticas positivas a IgG4 asociadas con linfocitos T positivos CD 4- o CD 8- son detectados inmunohistoquímicamente en el conducto biliar extrahepático, vesícula biliar, área portal del hígado, glándulas salivales, nódulos linfáticos y estómago, así como en el páncreas de pacientes con pancreatitis autoinmune. Sin embargo, las infiltraciones de abundantes células plasmáticas positivas a IgG4 no son detectadas en varios órganos de pacientes

con pancreatitis alcohólica crónica y en las glándulas salivales en pacientes con síndrome de Sjögren.²⁰⁻²³

Clínicamente estas lesiones extrapancreáticas asociadas con pancreatitis autoinmune responden bien a la terapia esteroidea. Partiendo de estos hallazgos, es posible que los mismos mecanismos inflamatorios sean responsables de las lesiones extrapancreáticas así como de la pancreatitis autoinmune. Por lo tanto, la estenosis del conducto biliar, la sialadenitis esclerosante crónica y la masa retroperitoneal asociada con pancreatitis autoinmune pueden estar inducidos por mecanismos que difieren de los del síndrome de Sjögren y fibrosis retroperitoneal idiopática.²⁰

Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos en el páncreas con pancreatitis autoinmune y en las glándulas salivales con sialadenitis esclerosante crónica son muy similares. Las concentraciones de IgG4 en el suero también están elevadas significativamente en pacientes con estos padecimientos. La pancreatitis autoinmune y la sialadenitis esclerosante crónica parecen exhibir esencialmente el mismo mecanismo patofisiológico.²⁰⁻²³

Aunque el rol de las células plasmáticas positivas a IgG4 en el desarrollo de la pancreatitis autoinmune es desconocido, abundantes células plasmáticas positivas a IgG4 asociadas con linfocitos T positivos a CD 4- y CD 8- se encuentran infiltrados extensivamente en varios órganos de pacientes con pancreatitis autoinmune. Las manifestaciones clínicas son aparentes en el páncreas, conducto biliar, glándulas salivales y en el retroperitoneo, en los cuales la fibrosis del tejido es patológicamente inducido.²⁰⁻²³

Por estas razones se ha propuesto una nueva entidad clínico patológica de “enfermedad esclerosante relacionada a IgG4”, donde se incluye a la pancreatitis esclerosante, colangitis esclerosante, sialadenitis esclerosante crónica y fibrosis retroperitoneal con linfadenopatía. Estas enfermedades fibroproliferativas

representan diferentes manifestaciones de enfermedad sistémica relacionada a IgG4. En algunos casos, sólo 1 o 2 órganos están clínicamente involucrados, mientras que en otros 3 o 4 órganos están afectados. Una sospecha de pancreatitis autoinmune o de involucración biliar se recomienda en pacientes con sialadenitis esclerosante crónica. Clínicamente, esta condición tiene una predisposición en hombres mayores, y la malignidad es frecuentemente la sospecha inicial.²⁰⁻²³

Es necesario considerar a la enfermedad esclerosante relacionada a IgG4 en un diagnóstico diferencial para evitar una laparotomía o una quimioterapia innecesaria, ya que estos padecimientos usualmente responden a terapia esteroidea.²⁰⁻²³

CONCLUSIONES

La sialadenitis esclerosante crónica fue descrita por Küttner desde el año 1896, y a pesar de este hecho, es una enfermedad muy poco conocida. Debido a su descubridor y a la similitud que tiene la sialadenitis esclerosante crónica con una neoplasia, se le conoce también con el nombre de tumor de Küttner. Al tumor de Küttner se le define como una inflamación crónica del tejido glandular salival con sustitución de los ácinos por linfocitos, células plasmáticas, y tejido fibroso, pero con conservación de la arquitectura ductal.

Se han propuesto varias teorías acerca de la etiología de la sialadenitis esclerosante crónica, entre las que destacan: la teoría de la sialadenitis obstructiva hidroelectrolítica, la sialolitiasis y debido a una reacción autoinmune mediada por células T. Sin embargo, los últimos estudios indican que la causa se debe a la producción de IgG4 principalmente mediada por células plasmáticas, análogamente a lo que ocurre en las “enfermedades esclerosantes relacionadas a IgG4”.

Clínicamente es difícil diferenciar a la sialadenitis esclerosante crónica de una neoplasia, ya que, se presenta como una masa firme de la glándula salival; la masa es poco dolorosa o incluso en algunos casos es asintomática, de crecimiento lento y en ocasiones se acompaña por dolor al deglutir. Afecta principalmente a la glándula submandibular, aunque se ha reportado casos donde hay afectación en la glándula parótida y glándulas menores.

Histológicamente la sialadenitis esclerosante crónica puede atravesar 4 fases. Fase 1: sialadenitis localizada, fase 2: sialadenitis linfocítica difusa con fibrosis glandular, fase 3: sialadenitis esclerosante crónica con esclerosis glandular y la fase 4: sialadenitis progresiva crónica con esclerosis (cirrosis), de las glándulas salivales.

Inmunohistoquímicamente el tumor de Küttner presenta una marcada infiltración de células plasmáticas positivas a IgG, y más específicamente a IgG4. En un análisis linfático, se encuentran células T positivas a CD3 y células B positivas a CD20 sugiriendo una respuesta sincronizada de los sistemas de células T y células B a un estímulo autoinmune.

Entre los métodos de diagnóstico empleados se mencionan los siguientes: aspiración citológica por aguja fina, sonografía, sonografía con efecto Doppler y FDG-PET de cuerpo completo. El FDG-PET se utiliza también para darle seguimiento no sólo a la sialadenitis esclerosante crónica, sino también a las demás enfermedades esclerosantes presentes simultáneamente con el tumor de Küttner. Todos estos métodos de diagnóstico deberán buscar reducir el uso de la biopsia como primera opción.

Por la falta de conocimiento acerca de esta enfermedad, se ha usado la sialadenectomía de la glándula como el tratamiento más usado, sin embargo, al ser tratada con corticoesteroides en conjunto de las demás enfermedades esclerosantes, se ha visto una notable remisión del padecimiento.

Es importante que el cirujano dentista conozca que la sialadenitis esclerosante crónica no es un padecimiento poco frecuente, de hecho, se menciona que es la afectación más común de la glándula submandibular. Además, en la mayoría de los casos, el tumor de Küttner está acompañado de otras enfermedades esclerosantes que afectan simultáneamente a otras glándulas excretoras del mismo paciente. De ahí la importancia que tiene reconocer a esta enfermedad y en caso de diagnosticarla sospechar de una posible afectación sistémica glandular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Cheuk W, Cheuk J K C. *Advances in salivary gland pathology*. Histopathology 2007, 51, 1–20. Histopathology 2007, 51, 1–20.
- 2.- Chow T L, Chan TF, Choi CY, Lam SH. *Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective*. Hong Kong Med J 2008;14:46-9.
- 3.- Bialek E W, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski K T, Osmolski A. *US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls*. RadioGraphics 2006; 26:745–763.
4. Williams HK, Connor R, Edmondson H. *Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular and parotid glands: a report of a case and review of the literature*. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod 2000; 89: 720–3.
5. Blanco M, Mesko T, Cura M, Cabello-Inchausti B. *Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor): Unusual presentation with bilateral involvement of major and minor salivary glands*. Ann Diagn Pathol 2003;7:25–30.
- 6.- de Vicente JC, Lopez-Arranz E, Garcia J, Lopez-Arranz JS. *Chronic sclerosing sialadenitis of the parotid gland*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:77- 80.
- 7.- Rol JL, Kim JM. *Küttner's tumor: Unusual presentation with bilateral involvement of the lacrimal and submandibular glands*. Acta Oto-Laryngologica, 2005; 125: 792-796.
- 8.- Tiemann M, Teymoortash A, Schrader C, et al. *Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction*. Mod Pathol. 2002;15:845–852.

- 9.- Kaba S, Kojima M, Matsuda H, Sugihara H, et al. *Küttner's Tumor of the Submandibular Glands: Report of Five Cases With Fine-Needle Aspiration Cytology*. Diagnostic Cytopathology. 2006;34:631-635.
- 10.- Cheuk W, Chan JK. *Küttner tumor of the submandibular gland: fineneedle aspiration cytologic findings of seven cases*. Am J Clin Pathol. 2002;117:103–108.
- 11.- Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. *The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007: 34:2088-2095.
- 12.- Martínez N, Baquera J, Sánchez R, Márquez M L, Ortiz C. *Küttner's Tumour (Chronic Sclerosing Sialadenitis). Clinical, Pathological, and Immunohistochemical Study in 8 Cases of a Little-Known Entity*. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007;58(1):25-30.
- 13.- Ahuja AT, Richards PS, Wong KT, et al. *Küttner tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: sonographic appearances*. Ultrasound Med Biol 2003;29:913-9.
- 14.- Kojima M, Nakamura S, Itoh H, et al. *Sclerosing variant of follicular lymphoma that arises from submandibular glands and resembles "Küttner tumor": A report of 3 patients*. Int J Surg Pathol 2003;11: 303–307.
- 15.- Ochoa ER, Harris NL, Pilch BZ. *Marginal zone B-cell lymphoma of the salivary gland arising in chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor)*. Am J Surg Pathol 2001;25:1546–1550.

- 16.- Ellis GL. *Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and Benign*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Nov 1;12(7):E479-85.
- 17.- Kamisawa T, Nakajima H, Hishima T. *Close correlation between chronic sclerosing sialadenitis and immunoglobulin G4*. Intern Med J 2006;36:527-9.
- 18.- Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. *IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy*. Pancreatology 2006;6:132-7.
- 19.- Tsuneyama K, Saito K, Ruebner BH, et al. *Immunological similarities between primary sclerosing cholangitis and chronic sclerosing sialadenitis: report of the overlapping of these two autoimmune diseases*. Dig Dis Sci. 2000;45:366–372.
- 20.- Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, et al. *Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor)*. Am J Surg Pathol. 2005;29:783-91.
- 21.- Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Fujimura M, Nakanuma Y. *IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung*. Human Pathology (2005) 36, 710– 717.
- 22.- Krasinskas A M, Raina A, Khalid A, Tublin M, Yadav D. *Autoimmune Pancreatitis*. Gastroenterol Clin N Am 36 (2007) 239–257.

- 23.- van der Vliet H J J, Perenboom R M. ***Multiple Pseudotumors in IgG4-Associated Multifocal Systemic Fibrosis.*** Annals of Internal Medicine. 2004;141:896-897.
- 24.- Cheuk W, Yuen H K L, Chan J K C. ***Chronic Sclerosing Dacryadenitis: Part of the Spectrum of IgG4-related Sclerosing Disease.*** Am j Surg Pathol. 2007; 31: 643- 645.
- 25.- Gómez M E, Campos A. ***Histología y Embriología Bucodental: Bases Estructurales de la Patología, el Diagnóstico, la Terapéutica y la Prevención Odontológica.*** 2ª. ed. Madrid; Editorial Médica Panamericana, 2002. Pp. 175-184.
- 26.- Ross M H, Kaye G I, Wojciek P. ***Histología, Texto y Atlas a Color con Biología Celular y Molecular.*** 4ª. ed. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp. 462, 470 – 473.
- 27.- Moore K L, Dalley A F. ***Anatomía con orientación clínica.*** 4ª. ed. Madrid; Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 465.
- 28.- Fawcett D W. ***Tratado de Histología.*** 12ª. ed. Madrid: Editorial INTERAMERICANA, División de McGRAW-HILL, 1995. Pp. 462, 426.
- 29.- Sapp J P, Eversole L R, Wysocki G P. ***Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.*** MCMXCVIII ed. Madrid. Editorial Harcourt, Mosby, 2003. Pp. 328 – 329.
- 30.- Medicina Nuclear. Glándulas salivales.
www.medicinanuclear.cl/protocolo-images/02.jpg