

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES  
OFTALMOLOGÍA

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS E  
INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LESIÓN LINFOEPITELIAL  
BENIGNA DE LA GLÁNDULA LAGRIMAL**

Dra. Carmen Consuelo Sánchez Noguera  
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO I. A. P.  
HOSPITAL DR "LUIS SÁNCHEZ BULNES"



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres, por su paciencia, dedicación, esfuerzo y cariño en tantos años de estudio así como apoyo incondicional ya que gracias a ellos he logrado mis más grandes metas.*

*A mi hermano, por esa sonrisa amiga y esa bella forma de ver la vida ya que en los momentos difíciles siempre ha estado a mi lado.*

*A mi querido esposo, quien llegó a mi vida no solo para ser el amor de mi vida y mi compañero sino aquel amigo que ha incentivado lo mejor de mí para dar mi mayor esfuerzo.*

*Para Antonio, Elvira y Cynthia quienes con esa sonrisa y apoyo me han dado un calor de hogar incalculable dentro de mi corazón.*

*Para mi más grande maestro y amigo Dr. Abelardo Rodríguez Reyes quien con su paciencia y cariño por la enseñanza me ha llevado de la mano en el camino de la oftalmología dejando huellas inolvidables sobre la patología oftálmica.*

# INDICE

	Pág
Introducción	4
Resumen	5
Planteamiento del problema	6
Marco Teórico	7
Objetivos	10
Hipótesis	10
Justificación	10
Diseño del estudio	11
Metodología	11
Resultados	14
Conclusiones	18
Bibliografía	20

## INTRODUCCIÓN

La lesión linfoepitelial benigna (LLEB) es un proceso autoinmune caracterizado por un agrandamiento e inflamación difusa de las glándulas salivales mayores<sup>1</sup> con un diagnóstico histopatológico, cuyos hallazgos incluyen infiltración linfocítica policlonal de células B y T e islotes mioepiteliales causando atrofia glandular<sup>2</sup>

En 1888, Johann Mikulicz fue el primero en describir pacientes con agrandamiento simétrico, doloroso y bilateral de las glándulas submandibular, parótida y lagrimal<sup>3</sup> y en 1933, Sjögren describió un síndrome consistente en inflamación asociada con queratoconjuntivitis sicca, xerostomía y rinolaringitis que posteriormente se asoció con alteraciones de tejido conectivo tales como artritis reumatoide, polimiositis, escleroderma y lupus eritematoso sistémico<sup>4</sup>

En 1952, Godwin introdujo el término lesión linfoepitelial benigna (LLEB) en su informe de 11 pacientes y en 1953 fue Morgan y Castleman quienes consideraron similitudes entre enfermedad de Mikulicz (EM) y síndrome de Sjögren (SS) y es ahora conocido que la LLEB puede estar asociada con una variedad de enfermedades, sin embargo es más comúnmente vista en SS<sup>2</sup>

## **RESUMEN**

La lesión linfoepitelial benigna (LLEB) es un proceso autoinmune caracterizado por un agrandamiento e inflamación difusa de las glándulas salivales mayores<sup>1</sup> con un diagnóstico histopatológico

En este estudio solo se pretende caracterizar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de la LLEB de la glándula lagrimal ya que poco se ha escrito desde la perspectiva de los oftalmólogos de las características de superficie ocular de la enfermedad de Mikulicz con respecto al Síndrome de Sjögren (SS) para diferenciar una de otra.

Se recopilaron un total de 4 casos, todas fueron mujeres, La edad promedio de las pacientes fue de 50 años observando que los cambios morfológicos por microscopía de luz presentan pocas variaciones entre los diferentes pacientes el infiltrado linfocitario presente en la LLEB de la glándula lagrimal es de tipo policlonal, el cual se corroboró con las diferentes inmunotinciones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Los pacientes con sospecha clínica de síndrome de Sjögren o enfermedad de Mikulicz (lesión linfoepitelial benigna) presentarán cambios significativos en la arquitectura de la glándula lagrimal?

¿Los pacientes con sospecha clínica de síndrome de Sjögren o enfermedad de Mikulicz (lesión linfoepitelial benigna) presentarán infiltrados linfocitarios de tipo policlonal?

## MARCO TEÓRICO

Las neoplasias de la glándula lagrimal pueden clasificarse clínicamente de acuerdo a sus signos y síntomas, el examen físico y estudios de imagen. Dos terceras partes de lo tumores de glándula lagrimal son inflamatorios o linfoproliferativos y una tercera parte son neoplasias epiteliales primarias. Localizadas en la fosa lagrimal, estas lesiones causan deformidad de la hendidura palpebral, desplazamiento de globo ocular inferomedial o proptosis si el crecimiento de extiende posteriormente en la órbita. Los tumores linfoproliferativos e inflamatorios incluyen sarcoidosis, LLEB, hiperplasia linfoide reactiva, hiperplasia linfoide atípica y francamente linfoma<sup>5</sup>

La lesión linfoepitelial benigna (LLEB) afecta las glándulas salivales mayores y lagrimales en mujeres de más de 40 años, post-menopáusicas y causan severa xeroftalmia y xerostomía como en el síndrome de Sjögren (SS)<sup>5</sup>.

El SS es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune que se caracteriza por disfunción crónica de las glándulas exócrinas en muchas áreas del cuerpo.

***Histológicamente*** en la LLEB se presenta un denso infiltrado difuso constituido por una mezcla de linfocitos maduros y células plasmáticas, con destrucción progresiva de los acinos y conductos de la glándula lagrimal, con remanentes de proliferación reactiva de algunos ductos terminales y la consecuente formación de los denominados “islotos epimioepiteliales”, así como zonas variables de fibrosis intersticial de los lóbulos de la glándula lagrimal.<sup>5</sup>



Varios estudios de inmunofenotipos de linfocitos de sangre periférica y población de células inflamatorias en las glándulas salivales han demostrado población predominante de linfocitos tipo T cooperadores y solo han mencionado algunas linfocitos B.<sup>1</sup>

Además de la asociación de la LLEB con enfermedades autoinmunes como el SS, también se ha asociado con varios tipos de alteraciones linfoproliferativas<sup>6,7</sup> observando una predisposición para el desarrollo de linfoma No Hodgkin hasta 43,8 veces mas que en la población en general.<sup>6</sup>

Se han sugerido varios factores como *etiopatogenia* de la LLEB tales como infecciones por virus de Epstein-Barr, que ocasionan lesiones de los ductos salivales con infiltración linfocitaria y mediación inmunológica.

***Clínicamente*** la LLEB se presenta en adultos con una tumefacción lenta y progresiva de las glándulas salivales mayores y lagrimales. La hipertrofia es moderada, difusa y asimétrica, no dolorosa y se acompaña de xerostomía y disminución de la secreción lagrimal. La clínica es similar al SS, sarcoidosis, linfoma no Hodgkin, leucemia aguda o linfadenopatía angioinmunoblástica.

Estos pacientes tienen el riesgo de desarrollar linfomas ganglionares y extraganglionares, incluyendo lesiones originadas en la glándula lagrimal. El linfoma tipo MALT o tejido linfoide asociado a mucosas, de bajo grado, indolente, es especialmente propenso a desarrollarse en este tipo de lesiones<sup>5</sup>

***Pruebas complementarias.*** Ninguna técnica da resultados específicos, pero pueden informar acerca del carácter reactivo o neoplásico lesional.

- Sialografía: muestra un punteado sialectásico difuso, que aparece en el 10-15% de la población normal.
- Gammagrafía: La captación por las glándulas está disminuida y la secreción en la saliva es retardada o ausente.
- Ecografía: Hay disminución en la ecogenicidad glandular parotídea en la mayoría de los pacientes.
- TC y RM: En sospecha de neoplasia, la RM está indicada; si es inflamatoria, la TAC contrastada es de primera elección. En ambas se observa heterogeneidad glandular.

**Diagnóstico.** Las pruebas complementarias son orientadoras y la biopsia puede ser definitiva. La BAAF detecta células epiteliales que hay tanto en linfomas, como glándulas normales o en sialoadenitis crónicas, pero también es de gran utilidad para realizar estudio de inmunohistoquímica con diferentes marcadores clonales.

**Tratamiento.** Los tratamientos a base de antibióticos y antiinflamatorios se utilizan en los brotes agudos que pueden empeorar la evolución. Se ha utilizado la radioterapia en dosis antiinflamatorias, pero ésta puede llevar con el tiempo a cambios degenerativos.

Cuando la LLEB se manifiesta como una masa tumoral, se trata con cirugía más biopsia extemporánea, que sirven para diferenciarla de otros tumores primarios de la glándula salival y/o lagrimal.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo General**

Conocer las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de la lesión linfoepitelial benigna de la glándula lagrimal (LLEB).

### **Objetivos Específicos**

- 1) Valorar las características morfológicas de biopsias de glándula lagrimal obtenidas de pacientes con sospecha clínica de SS o EM
- 2) Evaluar la cantidad como disposición del infiltrado inflamatorio en relación a las estructuras normalmente presentes (acinos y conductos) de la glándula lagrimal.
- 3) Estudiar la presencia o ausencia de islotes epimioepiteliales en la glándula lagrimal.
- 4) Determinar el tipo de infiltrado linfocitario presente (mono o policlonal) en la glándula lagrimal.

## **HIPÓTESIS**

Pacientes con sospecha clínica de SS o EM (LLEB) pueden presentar como sustrato histopatológico alteraciones de la arquitectura normal de la glándula lagrimal, así como un incremento en la cantidad de infiltrado linfocitario de tipo “policlonal”

## **JUSTIFICACIÓN**

En este estudio solo se pretende caracterizar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de la LLEB de la glándula lagrimal ya que poco se ha escrito desde la perspectiva de los oftalmólogos de las características de superficie ocular de la enfermedad de Mikulicz con respecto al SS para diferenciar una de otra

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Retrospectivo
- Transversal
- Observacional
- Descriptivo

## **METODOLOGÍA**

### **1. Lugar y duración**

El estudio se llevó a cabo en el servicio de patología oftálmica de la asociación para evitar la ceguera (APEC) en el período comprendido entre marzo y septiembre del 2005.

### **2. Población**

#### 2.1 Unidad de observación

Cortes histológicos de 5 micras de tejido (glándula lagrimal) fijados en formol e incluidos en parafina teñidos con hematoxilina y eosina obtenidos de pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Sjögren y enfermedad de Mikulicz, y en este mismo material mediante la técnica convencional de inmunoperoxidasa se realizaron diferentes inmunotinciones.

#### 2.2 Universo

Todos los pacientes del Servicio de Patología Oftálmica con diagnóstico histopatológico de LLEB.

#### 2.3 Método de muestreo

No aplica

## 2.4 Obtención de la población

Se realizó una revisión retrospectiva de los archivos del Servicio de Patología Oftálmica de la APEC de pacientes con diagnóstico histopatológico de LLEB.

## 3. Criterios de inclusión

Muestras de glándula lagrimal que cumplan con los siguientes hallazgos histopatológicos:

- A) Islotes de células epimioepiteliales
- B) Atrofia glandular (pérdida parcial de conductos y acinos)
- C) Infiltrado linfocitario periductal y periacinar
- D) Formación de folículos linfoides con centros germinales
- E) Conservación de septos lobulares
- F) Fibrosis

## 4. Criterios de exclusión

- a) Biopsias que no sean de glándula lagrimal.
- b) Muestras de tejido que no cumplan con los criterios de inclusión.
- c) Casos que no cuenten con material para su revisión ( laminillas y/o bloque de parafina)

## 5. Variables en estudio

### 5.1 Variable(s) principal(es) de desenlace

Características morfológicas de la glándula lagrimal.

### 5.2 Variables dependientes o de efecto

- Cantidad de infiltrado linfocitario.
- Tipo de infiltrado linfocitario.
- Disposición del infiltrado linfocitario

- Presencia o no de fibrosis intersticial

#### 5.4 Unidad de medición de la variable

Tipo de infiltrado linfocitario: poli o monoclonal.

#### 5.5 Instrumento de medición

- Laminillas teñidas con hematoxilina y eosina
- Microscopía de luz
- Laminillas procesadas con inmunohistoquímica
- Evaluación del material por el mismo observador

#### 5.6 Momento de la medición

Revisión retrospectiva de 1957 al 2005.

### **6. Tamaño de la muestra**

No aplica

### **7. Descripción de las maniobras principales**

El material utilizado se obtuvo de la revisión retrospectiva de los archivos del Servicio de Patología Oftálmica de acuerdo a los criterios de inclusión, y en cada uno de los casos se obtuvo laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, las cuales fueron evaluadas por el mismo observador a través del microscopio de luz. Posteriormente del tejido residual fijado en formol e incluido en parafina se realizaron nuevos cortes y mediante la técnica convencional de inmunohistoquímica fueron procesados utilizando diferentes marcadores o inmunotinciones (CD20, CD43, kappa, lambda y citoqueratina de bajo peso molecular).

## RESULTADOS

Se recopilaron un total de 7 casos con LLEB (1 caso con EM y 6 casos con SS), de los cuales solo 4 reunieron los criterios de inclusión con diagnóstico clínico presuntivo de SS

Todos los casos (100%) correspondieron a mujeres

La edad promedio de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 50 años con un intervalo comprendido entre 25 y 75 años

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con LLEB

N° de caso	Edad ( años)	Sexo	Diagnóstico Clínico	Diagnóstico Histopatológico
1	54	Fem	Síndrome de Sjögren	LLEB
2	46	Fem	Síndrome de Sjögren	LLEB
3	75	Fem	Síndrome de Sjögren	LLEB
4	25	Fem	Síndrome de Sjögren	LLEB

En esta serie de casos de LLEB los hallazgos morfológicos de la glándula lagrimal fueron muy similares entre ellos con excepción de la formación de folículos linfoides, como la característica histológica que menos se observó.

Igualmente no se identificó la asociación de LLEB con alguna neoplasia maligna de estirpe epitelial (carcinoma) ni de estirpe linfóide (linfoma).

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos de pacientes con LLEB

Nº de caso	I*	II**	III <sup>o</sup>	IV <sup>a</sup>	V <sup>β</sup>	VI <sup>μ</sup>
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+
4	-	+	+	+	+	+

\*I Formación de folículos linfoides con centros germinales

\*\*II Infiltrado linfocitario periductal y periacinar

<sup>o</sup>III Atrofia glandular (pérdida parcial de conductos y acinos)

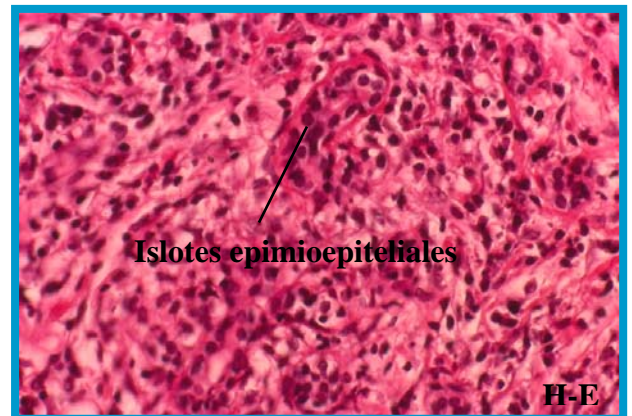
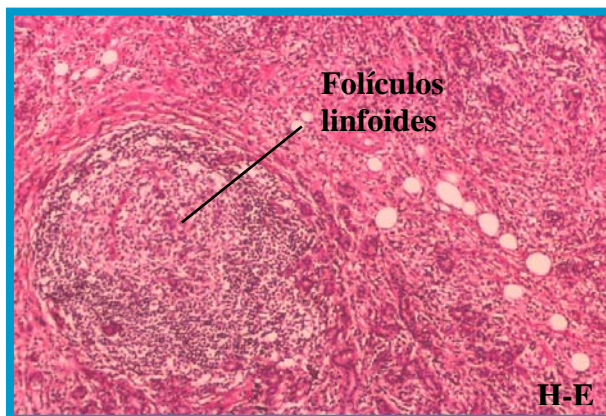
<sup>a</sup>IV Fibrosis

<sup>β</sup>V Conservación de septos lobulares

<sup>μ</sup>VI Islotes epimioepiteliales

(+) Presente

(-) Ausente



Los marcadores para linfocitos B (CD20) y para linfocitos T (CD3) estuvieron presentes en proporciones similares en todos los casos (policlonal) y el marcador epitelial (CAEK1) demostró importante disminución en el número de acinos y conductos



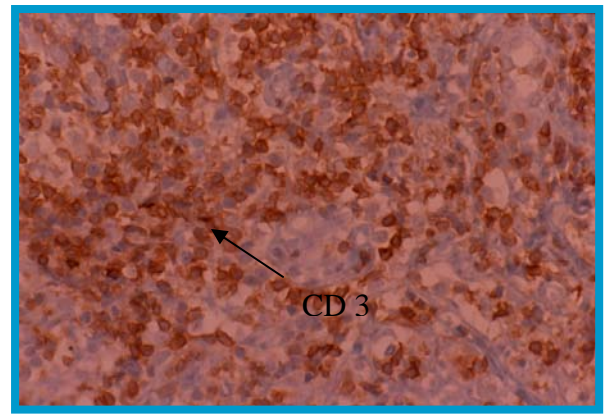
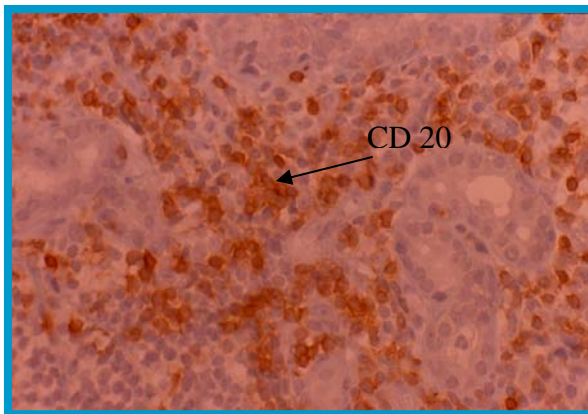
Tabla 3. Marcadores linfoides y epiteliales de inmunohistoquímica en LLEB

N° caso	CD20	CD3	kappa	lambda	CAEK1
1	+	+	NV	NV	↓
2	+	+	NV	NV	↓
3	+	+	NV	NV	↓
4	+	+	NV	NV	↓

(+) Positivo en linfocitos

(NV) No valorable

(↓) Acini y conductos disminuidos



## DISCUSIÓN

Las series más grandes informadas en la literatura sobre hallazgos histopatológicos en LLEB, son de casos con afección de glándulas salivales<sup>(11,13,14)</sup> En nuestra serie de casos, las características histopatológicas encontradas fueron muy similares a las informadas en las glándulas salivales.

En los casos de SS de nuestra serie al igual que en otras informadas en la literatura, hubo un predominio por el sexo femenino

El SS se ha asociado a diversos tipos de alteraciones linfoproliferativas, observando una predisposición para el desarrollo de linfomas No Hodgkin hasta 43.8 veces más que en la población en general

Hasta el momento actual, ninguno de los pacientes estudiados de nuestra serie ha presentado asociación o progresión de LLEB con un proceso linfoproliferativo maligno

## CONCLUSIONES

La LLEB de la glándula lagrimal es más frecuente en mujeres entre la 4a y 5a décadas de la vida

Los hallazgos histopatológicos en la LLEB de la glándula lagrimal son similares a los que se presentan en las glándulas salivales

Los cambios morfológicos por microscopía de luz presentan pocas variaciones entre los diferentes pacientes

El infiltrado linfocitario presente en la LLEB de la glándula lagrimal es de tipo policlonal, el cual se corrobora con las diferentes inmunotinciones

La diferencia entre EM y SS se hace a través un adecuada correlación clínicopatológica, complementándose con el uso de marcadores de apoptosis celular

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade RE, Hagen KA, et al. Distribution and immunophenotype of the inflammatory cell population in the benign lymphoepithelial lesion (Mikulicz's disease). *Pathol.* 1998 Aug; 19(8): 932-41.
2. Bridges AJ, England DM. Benign lymphoepithelial lesion: relationship to Sjögren's syndrome and evolving malignant lymphoma. *Semin Arthritis Rheum.* 1989 Dec; 19(3): 201-8.
3. Yamamoto M, Harada S, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-234.
4. MacLean H, Ironside JW, et al. Mikulicz syndrome and disease: 2 case reports highlighting the difference. *Acta ophthalmologica* 1993; 71: 136-141
5. Abeloff. *Clinical Oncology: Orbital neoplasia*, 3<sup>rd</sup> ed. 2004.
6. Font RL, Laucirica R, et al. Malignant Lymphoma of the ocular adnexa associated with the benign lymphoepithelial lesion of the parotid glands. *Ophthalmology* 1992; 99: 1582- 1587.
7. Sugai S, Masaki Y, et al. Lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews* 3 Suppl. 2004; S67- S69.
8. Tsubota K, Fujita H, et al. Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41; 1666-1673.
9. Stern ME, Gao J, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 2609-2614.
10. Tsubota K, Fujita H, et al. Abnormal expression and function of Fas ligand of lachrymal glands and peripheral blood in Sjögren's syndrome patients with enlarged exocrine glands. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 177-182.

11. Falzon M, Isaacson PG. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells. A report of two cases. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jan; 15(1): 59-65.
12. Pepose JS, Akata RF. Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 1599-1605.
13. Nagao K, Matsuzaki O, et al. A histopathologic study of benign and malignant lymphoepithelial lesions of the parotid gland. *Cancer*. 1983 Sep 15; 52 (6): 1044-52
14. Metwally H, Cheng J, et al. Benign lymphoepithelial lesion of minor salivary gland: report of a case involving the palatal mucosa. *Oral Oncology EXTRA* (2004) 40, 113-116.
15. Barile-Fabris L, Xibille-Friedmann D. Syndrome de Sjögren. *Rev Mex Reumat* 2003 ; 18(2) : 137-146.