

Adenoma pleomórfico de glándula lagrimal: localización atípica de un tumor salival

Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland: atypical location of a salivary tumor

Gómez Rosso María A¹, Samar María E¹, Ávila Rodolfo E², Ferraris Luis³, Fonseca Ismael⁴, Fernández Javier E¹

¹Departamento de Biología Bucal. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. samarcongreso@gmail.com

²Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

³Servicio de Patología. Hospital San Roque. Córdoba.

⁴Cátedra II de Patología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Abstract

Introduction: In daily ophthalmological practice, lacrimal gland tumors are rare. They represent 5 to 7.5% of all intraorbital tumors. The most common epithelial tumor of this gland is the pleomorphic adenoma, with a percentage of 25 to 50% of its tumor lesions. **Objective:** In this communication we presented a case of lacrimal gland pleomorphic adenoma and study the expression of Ki67 and the location and expression of MUC-1 and its correlation with tumor prognosis. We also carried out a retrospective descriptive study of the literature on the subject published between 1951 and 2020, using the MEDLINE database. **Material and methods:** The surgical piece examined, was processed according to the paraffin embedding technique, was performed with a histopathological diagnosis of pleomorphic lacrimal gland adenoma. Histological sections were stained with Hematoxylin / Eosin. Immunostaining with Ki67 and MUC-1 was performed with the DAKO LSAB + kit. **Results:** The diagnosis of hypercellular pleomorphic adenoma with areas of the remaining lacrimal gland was made. Ki67 labeling was low ($\leq 15\%$). MUC-1 expression was intense, situated to the apical cell membrane of approximately 10% epitheliocytes from pseudoductal and cystic structures. **Conclusions:** Through histopathological evaluation, the correlation of Ki67 expression and the location and expression of MUC1, we verified that it is a non-recurrent pleomorphic adenoma without malignant transformation.

KEYWORDS: lacrimal gland, pleomorphic adenoma, histopathology, immunohistochemistry

Resumen

Introducción: En la práctica oftalmológica diaria los tumores de la glándula lagrimal son poco comunes. Representan el 5 a 7,5% de todos los tumores intraorbitarios. El tumor epitelial más común de esta glándula es el adenoma pleomórfico, con un porcentaje de 25 al 50% de sus lesiones tumorales. **Objetivo:** En esta comunicación presentamos un caso de adenoma pleomórfico de glándula lagrimal y estudiamos la expresión de Ki67 y la localización y expresión de MUC-1 y su correlación con el pronóstico tumoral. Realizamos además un estudio descriptivo retrospectivo de la literatura sobre el tema publicada entre los años 1951 y 2020, usando la base de datos MEDLINE. **Material y métodos** Se realizó el examen de la pieza quirúrgica, procesada según la técnica de inclusión en parafina, con diagnóstico histopatológico de adenoma pleomórfico de glándula lagrimal. Los cortes histológicos se colorearon con Hematoxilina/Eosina. Se realizó inmunomarcación con Ki67 y MUC-1, con el kit LSAB+ de DAKO. **Resultados:** Se realizó el diagnóstico de adenoma pleomórfico de tipo hiper celular con áreas de glándula lagrimal remanente. La marcación con Ki67 fue baja ($\leq 15\%$). La expresión con MUC-1 era intensa, localizada en la membrana celular apical de aproximadamente 10% de los epiteliositos de las formaciones seudoductales y quísticas. **Conclusiones:** Por medio de la evaluación histopatológica, la correlación de la expresión de Ki67 y la localización y expresión de MUC1, comprobamos que se trata de un adenoma pleomórfico no recurrente y sin transformación maligna.

PALABRAS CLAVE: glándula lagrimal, adenoma pleomórfico, histopatología, inmunohistoquímica

Received 20 April 2020; Received in revised form 20 July 2020; Accepted 10 October 2020

Introducción

La glándula lagrimal humana es una glándula exocrina tubuloalveolar que se sitúa en la región súper externa de la órbita. Anatómicamente consiste de la glándula lagrimal principal y la glándula lagrimal accesoria. La parte principal está formada por varios lóbulos separados por tejido conectivo laxo. En los lóbulos se localizan los acinos serosos y los conductos intralobulares mientras que los conductos interlobulares se encuentran en el tejido conectivo. Estos conductos van a formar 12 conductos excretores que se abren en el fondo de saco conjuntival^{1,2}.

Las lágrimas mantienen la salud de la superficie ocular y la visión normal; su secreción se produce por un mecanismo semejante al de la secreción de la saliva primaria³.

En la práctica oftalmológica diaria los tumores de la glándula lagrimal son poco comunes de observar. Representan el 5 a 7,5% de todos los tumores intraorbitarios. El tumor epitelial más común de esta glándula es el adenoma pleomórfico, con un porcentaje de 25 al 50% de sus lesiones tumorales^{4,5}.

El adenoma pleomórfico (ICD-O-Code 8940/0-International Classification of Diseases for Oncology)⁶ es un tumor de estructura histológica compleja, con células ductales y mioepiteliocitos organizados en diferentes patrones morfológicos constituyendo conductos, nidos sólidos y láminas que coexisten con áreas estromales hialinizadas, condroides y mixoides. Si bien se lo clasifica como benigno, el adenoma pleomórfico puede causar problemas en su manejo clínico debido a su tendencia a recurrir y a su posible transformación maligna. Dicha recurrencia se relaciona con el desarrollo de un patrón multinodular, el predominio de estroma mixoide y la infiltración capsular⁷.

Sobre las bases de su apariencia histológica se lo clasifica en dos tipos: hipercelular y mixoide. El adenoma pleomórfico tipo celular o hipercelular es una variante donde predomina el componente epitelial en tanto que el adenoma pleomórfico tipo mixoide está formado principalmente por elementos mixoides o mixocondroides⁸.

Por otro lado, Ki67 es un marcador de proliferación celular que tiene utilidad como factor pronóstico de las neoplasias⁹. En cuanto a MUC-1, es una mucina humana asociada a membrana que en las

neoplasias malignas se sobre-expresa y pierde su localización exclusivamente apical¹⁰.

En esta comunicación presentamos un caso de adenoma pleomórfico de glándula lagrimal y estudiamos la expresión de Ki67 y la localización y expresión de MUC-1 y su correlación con el pronóstico tumoral. Realizamos además un estudio descriptivo retrospectivo de la literatura sobre el tema publicada entre los años 1951 y 2020, usando la base de datos MEDLINE. Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: pleomorphic adenoma, mixed tumor y lacrimal gland.

Caso clínico

Paciente mujer de 55 años de edad que concurrió a la consulta oftalmológica por una tumoración orbitaria supero-externa izquierda de 6 meses de evolución, acompañada de disminución de la visión, proptosis y dolor a la palpación. La tomografía computada de la órbita mostró una masa homogénea hiperdensa bien definida y circunscripta, de 3 cm de diámetro. Se indicó la resección de la tumoración.

Se realizó el examen de la pieza quirúrgica, procesada según la técnica de inclusión en parafina, con diagnóstico histopatológico de adenoma pleomórfico de glándula lagrimal.

Los cortes histológicos seriados, de 4 µm de espesor se colorearon con Hematoxilina/Eosina. Se realizó la inmunomarcación con Ki67 y MUC-1, con el kit LSAB+ de DAKO¹¹.

Ki67 detecta un antígeno nuclear cuya expresión proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento tisular. La evaluación de la inmunomarcación se realizó por el conteo celular en campos de mayor aumento sin áreas de necrosis y homogéneas en la población celular a estudiar. Sobre cada campo se contabilizó el número total de células y las células marcadas con Ki67 y se aplicó la fórmula células marcadas/células totales por 100 para obtener el índice de proliferación. Siguiendo el St. Gallen Consensus de 2009 se clasifican los tumores como de baja, intermedia y alta proliferación de acuerdo al índice de marcación de Ki67 de ≤15%, 16-30% y >30%, respectivamente⁹. MUC-1 es una glucoproteína que se expresa en la membrana celular de los epitelios orales y ductales humanos. En las células normales la

expresión ocurre sólo en la membrana apical. Para el análisis comparativo, los tumores que mostraron inmunomarcación positiva en >10% de las células se consideraron positivos. Para la evaluación semicuantitativa se clasificó la marcación en predominantemente membranosa (apical o circunferencial) o predominantemente difusa, con inmunorreactividad citoplasmática¹².

Como control de la inmunomarcación se emplearon cortes histológicos del tumor que presentaban glándula lagrimal remanente (Fig. 1 A y B).

En los cortes coloreados con H/E se observó una lesión nodular revestida parcialmente por una cápsula de tejido conectivo fibroso, constituida principalmente por una densa población celular con núcleos vesiculosos y citoplasma acidófilo, que formaban estructuras pseudoductales (Fig. 2 A). También se encontraron abundantes formaciones quísticas de diferente tamaño, ocupadas por una secreción acidófila (Fig. 2B) y acúmulos celulares sólidos. Se identificaron además escasas zonas de estroma mixomatoso con focos de hialinización y metaplasia condroide y un área con formación de perlas córneas (Fig. 2B y 3A y B). Se realizó el diagnóstico de adenoma pleomórfico de tipo hiper celular con áreas de glándula lagrimal remanente.

La marcación con Ki67 fue baja ($\leq 15\%$). La expresión con MUC-1 era intensa, localizada en la membrana celular apical de aproximadamente 10% de los epitelocitos de las formaciones pseudoductales y quísticas (Fig. 4 A y B).

En la Tabla 1 se presentan las publicaciones sobre adenoma pleomórfico de glándula lagrimal recuperadas de la Base de datos MEDLINE, consultada por medio del motor de búsqueda de libre acceso PubMed.

Tabla 1: Casos comunicados de adenoma pleomórfico de glándula lagrimal entre 1951 y 2020 (Fuente: PubMed¹³)

AUTORES	REVISTA	IDIOMA
Mc Kinney y Butz	Am J Ophthalmol 34: 1519-1522, 1951	Inglés
Markey y Zelaski	Bull Kresge Eye Inst 3: 67-71, 1952	Inglés
Werne	Brooklyn Hosp 12: 53-55, 1954	Inglés
Davies	Trans Am Ophthalmol Soc 52: 467-496, 1954- 1955	Inglés
Pal	Burma Med J 4: 21-23, 1956	Inglés

Graziani	Arcisp S Anna Ferrara 10:791-810, 1957	Italiano
Costner	J Tnn State Med Assoc 51: 373-374, 1958	inglés
Frera	Ann Ottalmol Clin Ocul 84: 568-577, 1958	Italiano
Vancea et al	Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol 19: 861-866, 1959	Francés
Agarwal y Dhanda	J All India Ophthalmol Soc 9: 97-99, 1961	Inglés
Cheng	Chin Med J 83: 49-51, 1964	Inglés
Shiga y Morita	Nihon Ganka Kyo 15: 28-30, 1964	Japonés
Linsell y Clifford	East Afr Med J 41: 263-270, 1964	Inglés
Vancea y Vrejoiu	Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol 24: 691-695,1964	Francés
Böck y Feyrter	Ophthalmologica 151: 331-348, 1966	Alemán
Böck y Feyrter	Doc Ophthalmol 24: 275-288, 1968	Alemán
Bouchayer y Oudot	J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac 19: 268-272, 1970	Francés
Filipic	Trans Aust Coll Ophthalmol 3: 64-71, 1971	Inglés
Kapoor et al	Indian J Ophthalmol 25: 52-53, 1978	Inglés
Mueller y Borit	Ann Ophthalmol 11: 661-663, 1979	Inglés
Saini et al	Indian J Ophthalmol 33: 181-182, 1985	Inglés
Desouza et al	J Postgrad Med 33: 41-42, 1987	Inglés
Shields et al	Arch Ophthalmol 105: 560-561, 1987	Inglés
Shields y Shields	Arch Ophthalmol 105: 1403-1405, 1987	Inglés
Auran et al	Ophthalmology 95: 90-99, 1988	Inglés
Shields y Shields	Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol 42: 925-930, 1990	Inglés
Riedel et al	Neurosurg Rev 13: 289-298, 1990	Inglés
Tosaka y Fujii	Nippon Ganka Gakkai Zasshi 94: 740-745, 1990	Japonés
Yamasaki et al	Neurol Med Chir (Tokyo) 30: 1038-1042, 1990	Japonés
Tosaka	Jpn J Ophthalmol 4: 367-376, 1991	Inglés
Kamei et al	No Shinkei Geka 20: 79-83, 1992	Japonés
D'Hermies et al	J French Ophtalmol 15: 220-223, 1992	Francés
Rose y Wright	British J Ophthalmol 76: 395-400, 1992	Inglés
Singh et al	Indian J Ophthalmol 40: 118-121, 1992	Inglés
Miller	British J Ophthalmol 77: 464-465, 1993	Inglés
Tsunoda et al	Neurol Med Chir (Tokyo) 34: 814-816, 1994	Inglés
Ostrowsky et al	Ophthalmology 101: 925-930, 1994	Inglés
Christie et al	Am J Ophthalmol 119: 97-99, 1995	Inglés
Pãrgã	Oftalmologia 39: 137-140, 1995	Rumano
Zheng et al	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 31: 212-214, 1995	Chino
Tong et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 11: 136-138, 1995	Inglés
Zheng et al	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 32: 133-135, 1996	Chino

Zheng et al	Yan ke Xue Bao 12: 54-57, 1996	Chino
Faktorovich et al	Am J Ophthalmol 122: 446-447, 1996	Inglés
Pe'er et al	Ophthalmology 103: 1601-1605, 1996	Inglés
Vangveeravong et al	Ophthalmology 103: 1606-1612, 1996	Inglés
Tang et al	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 33: 354-356, 1997	Chino
Uehara et al	Nippon Ganka Gakkai Zasshi 101: 355-358, 1997	Japonés
Mercado et al	Arch Ophthalmol 116: 962-963, 1998	Inglés
Motegi et al	Jpn J Ophthalmol 42: 249-255, 1998	Inglés
Wharton y O'Donell	Aust N Z J Ophthalmol 27: 145-148, 1999	Inglés
Yamada et al	Ophthalmologica 213: 269-272, 1999	Inglés
Paulino et al	Ann Diagn Pathol 3: 199-204, 1999	Inglés
Gierek et al	Otolaryngol Pol 53: 323-325, 1999	Polaco
Guerra et al	J Oral Maxillofac Surg 58: 569-572, 2000	Inglés
Hsu	Ophthalmologica 215: 235-237, 2001	Inglés
Lakhey et al	Indian J Pathol Microbiol 44: 333-335, 2001	Inglés
Chandrasekhar et al	Br J Oral Maxillofac Surg 39: 390-393, 2001	Inglés
Cates et al	Br J Ophthalmol 86: 249-250, 2002	Inglés
Becelli et al	J Craniofac Surg 13: 49-52, 2002	Inglés
Baredes et al	Laryngoscope 113: 940-942, 2003	Inglés
Sadick et al	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 65: 295-299, 2003	Inglés
Fenton et al	Eye (London) 18: 77-79, 2004	Inglés
Kuroishikawa et al	Jpn J Ophthalmol 48: 181-182, 2004	Inglés
Stefko et al	Arch Ophthalmol 122: 778-780, 2004	Inglés
Zhu et al	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 40: 220-224, 2004	Chino
Stupp et al	Arch Ophthalmol 122: 1538-1540, 2004	Inglés
Sen et al	Clin Exp Ophthalmol 32: 523-525, 2004	Inglés
Halhal et al	J Fr Ophtalmol 27: 1200-1203, 2004	Francés
Marshall et al	Otolaryngol Head Neck Surg 132: 141-143, 2005	Inglés
Yilmaz et al	Turkish Neurosurgery 15: 140-143, 2005	Inglés
Ostrosky et al	Med Oral Patol Oral Cir Bucal 10: 88-89; 86-88, 2005	Inglés, Español
Fichter et al	Ophthalmologie 102: 399-423, 2005	Alemán
Hajda et al	Magy Onkol 49: 65-70, 2005	Húngaro
Miyazaki et al	Neurol Med Chr (Tokyo) 45: 407-410, 2005	Inglés

Lacrymal Gland Tumor Study Group	Jpn J Ophthalmol 49: 343-348, 2005	Inglés
Galatoire et al	J Fr Ophtalmol 28: 896-901, 2005	Frances
Bi y Chen	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 41: 877-881, 2005	Chino
Chen et al	Clin Exp Ophthalmol 33: 639-641, 2005	Inglés
Mensink et al	Clin Exp Ophthalmol 33: 669-671, 2005	Inglés
Perez et al	Otolaryngol Head Neck Surg 134: 321-325, 2006	Inglés
Obata	Cornea 25: s82-s89, 2006	Inglés
Hadjistilianou et al	Orbit 25: 51-53, 2006	Inglés
Alyahya et al	Ophthalmology 113: 879-882, 2006	Inglés
Chang et al	Ann Ophthalmol (Skokie) 38: 141-144, 2006	Inglés
Porter et al	Otolaryngol Head Neck Surg 136: 328-329, 2007	Inglés
Gibson et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 23: 234-235, 2007	Inglés
Ramlee et al	Orbit 26: 137-139, 2007	Inglés
Reza Vagefi et al	Ophthalmic Plast Reconstruct Surg 23: 272-274, 2007	Inglés
Takahira et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 23: 407-409, 2007	Inglés
Currie et al	Arch Ophthalmol 125: 1643-1646, 2007	Inglés
Sakuma et al	Jpn J Ophthalmol 52: 67-68, 2008	Inglés
Orzechowska-Wylegala et al	Klin Oczna 110: 301-303, 2008	Inglés
Liao et al	Exp Eye Res 88: 4-11, 2009	Inglés
Lai et al	Eye (London) 23: 2-6, 2009	Inglés
Weis et al	Arch Ophthalmol 127: 1016-1028, 2009	Inglés
Rose	Eye (London) 23: 1625-1628, 2009	Inglés
Ishida et al	Rinsho Byori 57: 746-751, 2009	Inglés
Kopp et al	Eye (London) 24: 386, 2010	Inglés
Zeng et al	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248: 1345-1349, 2010	Inglés
Patyal et al	Indian J Ophthalmol 58: 245-247, 2010	Inglés
Prabhakaran et al	Br J Ophthalmol 94: 1509-1512, 2010	Inglés
Civit et al	Neurochirurgie 56: 152-157, 2010	Francés
Chowdhury	Indian J Ophthalmol 59: 167, 2011	Inglés
Mc Nab y Satchi	Ophthalmology 118: 2088-2092, 2011	Inglés
Kimi et al	Oral Maxillofac Surg 16: 123-126, 2012	Inglés
Santaliz-Ruiz et al	Case Rep Med 2012; doi: 10.1155/2012/148103	Inglés
Pointdujour y Shinder	Ophthalmology 119: 1293-1294, 2012	Inglés
Rinna et al	Eur Rev Med Pharmacol Sci 16: 90-94, 2012	Inglés
Alsuhaibani	Saudi J Ophthalmol 26: 453-455, 2012	Inglés

Shalinee Rao et al	Brief Comm 62: 743-746, 2013	Inglés
Gupta et al	Diagn Cytopathol 41: 565-566, 2013	Inglés
Von Holstein et al	Acta Ophthalmol 91: 195-206, 2013	Inglés
Taylor et al	Radiographics 33: 1739-1758, 2013	Inglés
Obi et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 29: e4-e7, 2013	Inglés
Labh Y Shrestha	JNMA J Nepal Med Assoc 52: 505-507, 2013	Inglés
Binatli et al	J SurgmCase Rep 2013; doi:10.1093/jscr/rjt089	Inglés
Huang et al	Am J Med Sci 346: 162-163, 2013	Inglés
Gupta y Khandelwal	BMJ Case Report 2013; doi :10.1136/bcr-2013-009138	Inglés
Vijayakumar	J Clin Diagn Res 7: 712-714, 2013	Inglés
Iyeyasu et al	Rev Bras Oftalmol 72: 338-340, 2013	Inglés
Mendoza et al	Am J Ophthalmol 156: 1147-1158, 2013	Inglés
Tang et al	Chin J Cancer Res 25: 423-429, 2013	Inglés
Chawla et al	Ophthal Plast Reconstr Surg 29: 440-445, 2013	Inglés
Von Holstein	Acta Ophthalmol 6: 1-28, 2013	Inglés
Von Holstein et al	Ophthalmology 121: 1125-1133, 2014	Inglés
Bae y Kim	J Korean Ophthalmol Soc 55: 422-425, 2014	Inglés
Elouarradi y Daoudi	Pan Afr Med 17: 114, 2014	Inglés
Pokharel et al	J Nepal Med Assoc 52: 949-951, 2014	Inglés
Daniel et al	Indian J Ophthalmol 62: 743-746, 2014	Inglés
Kurniawan et al	Clin Exp Ophthalmol 43: 591-592, 2015	Inglés
Yan et al	J Craniofac Surg 26: e187- e188, 2015	Inglés
Korchak et al	Orbit 34: 112-114, 2015	Inglés
Casado et al	Arch Soc Esp Oftalmol 90: 432-434, 2015	Inglés
Lee et al	Indian J Ophthalmol 63: 282-284, 2015	Inglés
Sung et al	J Korean Neurosurg Soc 57: 473-477, 2015	Inglés
Gonçalves et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 32: e42-e44, 2016	Inglés
Adekunle et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 32: e18-e21, 2016	Inglés
Xiao	Zhonghua Yan Ke Za Zhi 52: 241-243, 2016	Chino
Watanabe et al	Jpn J Ophthalmol 60: 286-293, 2016	Inglés
Andreasen et al	Acta Ophthalmol 94: 798-804, 2016	Inglés
Misra et al	Orbit 35: 295-297, 2016	Inglés
Rothwell et al	J Ophthalmic Vis Res. 11:439-441, 2016; doi:10.4103/2008-322X.194144	Inglés
Jakobiec et al	Surv Ophthalmol 62: 219-226, 2017	Inglés
Wang et al	Ophthalmology 124: 952, 2017	Inglés

Yao y Zhang	Biotechnol Lett 2017; doi:10.1007/s10529-017-2326-1	Inglés
Pushker et al	Can J Ophthalmol 52: e7-e9, 2017	Inglés
Skippen et al	Int Ophthalmol 38: 381-384, 2018	Inglés
Alam et al	Orbit 37: 125-127, 2018	Inglés
Pakdel et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 34: e41-e43, 2018	Inglés
Larbcharoensub et al	Mol Clin Oncol 8: 209-213, 2018	Inglés
Andreasen et al	Acta Ophthalmol 96: e768-e771, 2018	Inglés
Harrison	Saudi J Ophthalmol 32: 13-16, 2018	Inglés
Mulay et al	Acta Ophthalmol 96: e772-e775, 2018	Inglés
Wajda et al	Int Ophthalmol 39: 1617-1619, 2018	Inglés
Bhuyan y Varsoang Varte	Indian J Appl Res 9: 25-26, 2019	Inglés
Young et al	Br J Ophthalmol 103: 264-268, 2019	Inglés
Clarós et al	Acta Otolaryngol 139: 100-104, 2019	Inglés
Porto et al	Cir Parag 44: 27-28, 2019	Inglés
Ahn et al	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 257: 1527-1533, 2019	Inglés
Zhang et al	Int J Ophthalmol 12: 1238-1242, 2019	Inglés
Bryant et al	Plast Reconstr Surg Glob Open 7: e2435, 2019, doi: 10.1097/GOX.0000000000002435	Inglés
Garakani et al	Ophthalmic Plast Reconstr Surg 36: e1-e3, 2020	Inglés
Ayala et al	Rev Esp Patol 53: 55-60, 2020	Inglés
Schittkowski y Storch	Klin Monbl Augenheilkd 2020; doi :10.1055/a-1068-7699	Inglés

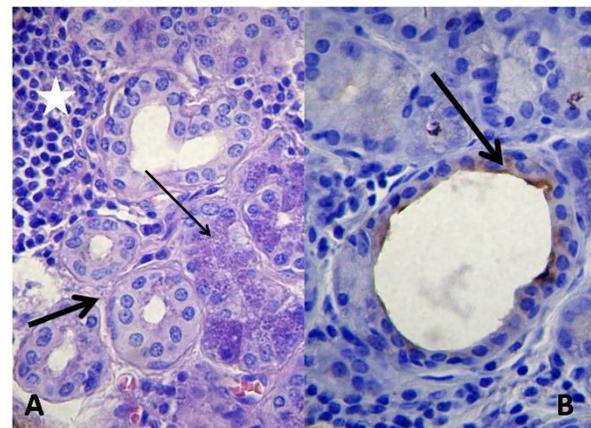


Figura 1. Glándula Lagrimal. A) Se señalan los acinos serosos (flecha fina) y los conductos interlobulillares (flecha gruesa). Foco de infiltrado inflamatorio (estrella). H/E. Objetivo 40 x. **B)** La flecha gruesa señala la marcación apical positiva de un conducto interlobulillar. Inmunomarcación MUC-1. Objetivo 40 x

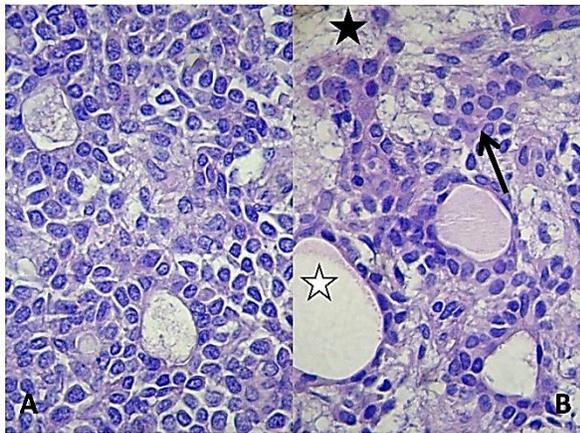


Figura 2. Adenoma Pleomórfico de Glándula Lagrimal. A) Se observa la lesión formada principalmente por una densa población celular. H/E. Objetivo 40 x. B) Formaciones quísticas ocupadas por secreción acidófila (estrella blanca). Acúmulos celulares sólidos (flecha). Zona de estroma mixoide (estrella negra). H/E. Objetivo 40 x

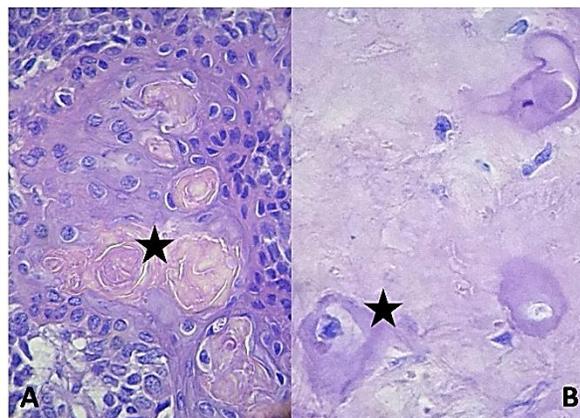


Figura 3. Adenoma pleomórfico de glándula lagrimal. A) Área tumoral con formación de perlas córneas (estrella). H/E. Objetivo 40 x. B) Foco de metaplasia condroide (estrella). H/E. Objetivo 40 x

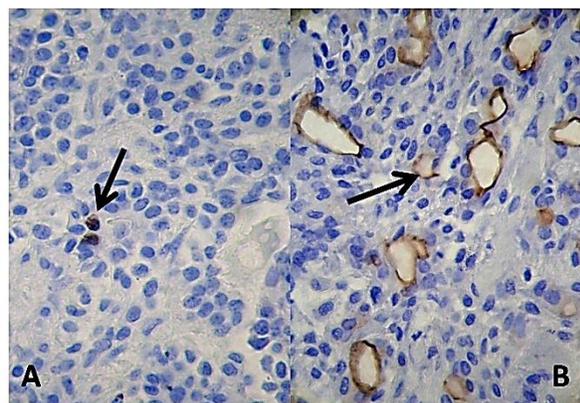


Figura 4. Adenoma Pleomórfico de Glándula Lagrimal. A) Se señala la baja marcación con Ki67 (flecha). Inmunomarcación Ki67. Objetivo 40 x. B) Expresión intensa con MUC-1 localizada en la membrana apical de los epitelocitos en formacionesseudoductales y quísticas (flecha). Inmunomarcación MUC-1. Objetivo 40 x

Aspectos éticos

Este trabajo es parte del proyecto “La matriz extracelular y el componente mioepitelial de los tumores epiteliales de glándulas salivales humanas: estudio estructural, histoquímico, e inmunohistoquímico (Subsidio Consolidar SECYT Res 411/2018). Su aprobación ética fue obtenida del Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina (Registro 188/14).

Discusión

En la órbita de los individuos adultos se localiza una gran variedad de tumores benignos y malignos. Entre ellos, las lesiones de las glándulas lagrimales, que son comparativamente poco comunes en la práctica oftalmológica clínica; corresponden a un 5 a 14% de las patologías del espacio orbitario, representando los tumores epiteliales un 30% del total¹⁴⁻¹⁶.

El adenoma pleomórfico es el tumor de glándulas salivales más común, tanto en niños como en adultos, y puede presentar localizaciones extrasalivales. A nivel orbitario comprende el 12% de las lesiones epiteliales benignas de la glándula lagrimal^{6, 15}.

El caso relatado en el presente trabajo corresponde a una paciente de 55 años, edad que coincide con la literatura ya que se considera que ocurre más comúnmente entre la segunda y quinta década de la vida¹⁷.

Sobre las bases de su apariencia histológica y la proporción relativa entre el componente epitelial y el estroma se determinó que correspondía a un adenoma pleomórfico predominantemente celular con escasos focos de componentes mixoide, condroide y hialino⁸.

Su diagnóstico diferencial abarca varias patologías como el linfoma, el carcinoma adenoide quístico, la dacrioadenitis crónica, la sarcoidosis, el hemangioma cavernoso, el síndrome de Sjögren y el schwannoma intralagrimal, como relatan Iyeyasu et al¹⁸.

Si bien el adenoma pleomórfico se clasifica como un tumor benigno, tiene tendencia a recurrir después de su primer tratamiento quirúrgico, con riesgo de transformación maligna^{19, 20}.

Esta recurrencia se produce principalmente por diferencias en su abordaje quirúrgico, la ruptura intra-quirúrgica, sus características histopatológicas o el desarrollo de pseudopodos como mencionan Borges Soares et al y Henriksson et al^{20, 21}.

Por otro lado, la mucina humana MUC-1 asociada a membrana fue descubierta hace unos 40 años como un componente de los glóbulos de grasa de la leche y ha modificado su nombre muchas veces. Antígeno epitelial de membrana (EMA), PAS-O, antígeno DF3, antígeno H23, glucoproteína no penetrante (NPGP), PEM, antígeno NCRC11 son algunas de las denominaciones de esta molécula^{10, 22}.

En la literatura se encuentran numerosos trabajos de la expresión de esta mucina en distintos tipos de tumores²³⁻²⁵. Por el contrario, no se encontraron investigaciones a nivel de los tumores de la glándula lagrimal ni su asociación con Ki67.

En nuestra investigación la inmunomarcación de MUC-1 en la glándula lagrimal normal se expresó en la superficie apical de los conductos interlobulillares y sólo ocasionalmente en la membrana apical de las células de los acinos serosos como se puede observar en la Figura 1A, a diferencia de los resultados obtenidos por Paulsen et al²⁶, quienes describen la positividad de la marcación a nivel de la superficie apical de las células acinares serosas.

En las células tumorales la reacción fue positiva solamente en la membrana apical de un 10% de los epitelocitos localizados en las estructuras quísticas y pseudoductales. Hamada et al²⁷ estudiaron la expresión de MUC-1 como marcador de recurrencia en el adenoma pleomórfico de glándulas salivales. Encontraron que estaba sobre expresada en varios casos de adenoma pleomórfico y consideraron que la elevada expresión de este antígeno actuaba como un factor independiente para predecir la recurrencia tumoral.

También Borges Soares et al²⁰ estudiaron la expresión de MUC-1 en diferentes fases de la secuencia adenoma-carcinoma; analizaron 21 casos de adenoma pleomórfico, 18 casos de adenoma pleomórfico recurrente, 3 casos de adenoma pleomórfico recurrente con transformación focal y 11 casos de carcinoma ex adenoma pleomórfico. Estos autores encontraron importantes diferencias en todos los grupos investigados y concluyeron que la sobre expresión

de esta molécula se asocia con la recurrencia tumoral y su transformación maligna.

Gao et al²⁸ también consideran que la anormal distribución y expresión de MUC-1 contribuye al carácter invasor del adenoma pleomórfico y puede emplearse como una señal predictiva de recurrencia tumoral.

Este estudio es de significación para el pronóstico y tratamiento de este tumor salival, y resultan de interés su extrapolación a otras localizaciones como el relatado por nosotros en glándula lagrimal ya que no se encontraron en la literatura investigaciones comparativas con MUC-1.

Además, en relación a la capacidad proliferativa de la lesión de glándula lagrimal estudiada con Ki67, la misma mostró una baja positividad.

Zhang et al²⁹ compararon la expresión de Ki67 en el adenoma pleomórfico y el carcinoma ex adenoma pleomórfico de glándula lagrimal demostrando la baja positividad del adenoma pleomórfico que contrastaba de manera manifiesta con la alta expresión observada en el carcinoma ex adenoma pleomórfico, marcador de valor para su diagnóstico diferencial.

Como mencionamos en la Introducción MUC-1 asociada a la membrana se sobre expresa en las neoplasias malignas perdiendo su localización exclusivamente apical. Ocupa toda la superficie de la membrana, el citoplasma de las células tumorales e incluso el núcleo^{10, 30}.

En nuestro estudio comprobamos por medio de la evaluación histopatológica, la correlación de la expresión de Ki67 y la localización y expresión de MUC-1, que se trata de un adenoma pleomórfico no recurrente y sin transformación maligna. Se aconseja el seguimiento y control de la paciente para detectar posibles recurrencias o su derivación en un carcinoma ex adenoma pleomórfico.

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado bajo el apoyo de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (proyecto SECYT-UNC Resolución 411/18).

Referencias

1. Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea* 2006; 25: S82-S89.
2. Yao Y, Zhang Y. The lacrimal gland: development, wound repair and regeneration. *Biotechnol Lett* 2017; DOI 10.1007/s10529-017-2326-1.
3. Welsch U, Deller T, Sobotta. *Histología*. 3º ed. México: Ed Médica Panamericana, 2013: 513-514.
4. Ayala PE, Dermith AM, Antúnez HS, Murillo TP. Adenoma pleomorfo de glándula lagrimal: reporte de un caso pediátrico. *Rev Esp Patol* 2020; 53: 55-60
5. Porto M, Pane M, García M, Mussi D, Aquino Caballero O. Adenoma pleomorfo de glándula lagrimal: a propósito de un caso. *Cir Parag* 2019; 44: 27-28.
6. Organización Mundial de la Salud. WHO/IARC. *Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed. WHO. Lyon: Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, 2017.
7. Samar ME, Avila RE. *Tumores Epiteliales de Glándulas Salivales*. Saarbrücken. Alemania: Editorial Académica Española, 2013.
8. Ellis GL, Auclair PL. *Tumors of salivary glands*. Washington, DC: American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology, 2008.
9. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng, JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. *Mol. Med. Reports* 2015; 11: 1566-1572.
10. Syrkina, MS, Vassetzky YS, Rubtsov MA. MUC-1 story: great expectations, disappointments and the renaissance. *Current Med. Chem* 2017; 24: 1-10.
11. Samar ME, Avila RE, Esteban Ruiz F. *Técnicas histológicas. Fundamentos y aplicaciones*. Córdoba: Editorial SeisC, 2004.
12. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC-1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Modern Pathol* 2004; 7: 180-188.
13. PUBMED. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Consulta: 18/02/2020. (Última consulta: 10 de abril de 2020).
14. Tailor TD, Gupta D, Dalley RW, Keene D, Anzai Y. Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic and pathologic review. *Radiographics* 2013; 33: 1739-1758.
15. Binatli O, Yaman O, Ozdemir N, Gokcol Erdogan I. Pleomorphic adenoma of lacrimal gland. *J Surg Case Rep* 2013; doi:10.1093/jscr/rjt089
16. Schittkowski MP y Storch MW. Diseases of the lacrimal gland. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; doi :10.1055/a-1068-76992020
17. Bhuyan J y Varrosang Varte D. Pleomorphic adenoma of lacrimal gland with intraconal extension- A rare case report. *Indian J Appl Res* 2019; 9: 25-26.
18. Iyeyasu JN, Reis F, Altemani AM, Monteiro de Carvalho K. An unusual presentation of lacrimal gland pleomorphic adenoma. *Rev Bras Oftalmol* 2013; 72: 338-340.
19. Currie ZI y Rose GE. Long-term risk of recurrence after intact excision of pleomorphic adenomas of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1643-1646.
20. Borges Soares A, Dias Demasi AP, Altemani A, Calvacanti de Araujo V. Increased mucin 1 expression in recurrence and malignant transformation of salivary gland pleomorphic adenoma. *Histopathology* 2011; 58: 377-382.
21. Henriksson G, Westrin KM, Carlsoo B, Silfversward C. Recurrent primary pleomorphic adenomas of salivary gland origin: intrasurgical rupture, histopathologic features and pseudopodia. *Cancer* 1998; 82: 617-620.
22. Ponce-Bravo S, Ledesma-Montes C, Morales- Sánchez I. MUC-1 mucin in normal human salivary glands detected by HMFG-1 and HMFG-2 monoclonal antibodies. *APMIS* 2008; 116: 93-98.
23. Lau SK, Weiss LM, Chu PG. Differential expression of MUC1, MUC2 and MUC5AC in carcinomas of various sites. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 61-69.
24. Behera SK, Praharaj AB, Dehury B. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glyconj J* 2015; DOI 10.1007/s10719-015—9606-6.
25. Li Y, Zhou C, Li J, Llu J, Lin L, Li L, Cao D, Li Q, Wang Z. Single domain based bispecific antibody, Muc1-B1, and its humanized form, Muc1-B2, induce potent cancer cell killing in muc1 positive tumor cells. *PLoS ONE* 2018; 13: e0191024. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0191024>.
26. Paulsen F, Langer G, Hoffman W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004; 316: 167-177. 2004
27. Hamada T, Matsukita S, Goto M, Kitajima S, Batra SK, Irimura T, Sueyoshi K, Sugihara K, Yonezawa S. Mucin expression in pleomorphic adenoma of salivary gland: a potential role for MUC1 as a marker to predict recurrence. *J Clin Pathol* 2004; 57: 813-821.
28. Gao P, Zhou GY, Song XR, Hou JX, Zhang CJ, Ma C. The relationship of abnormal expression of cell glucoprotein with recurrence of pleomorphic adenoma in salivary gland. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2005; 23: 164-166.
29. Zhang P, Tang LJ, Gao HH, Zhang WX, Lin JX, Yang HS. Immunohistochemical features of carcinoma ex pleomorphic adenoma and pleomorphic adenoma in the lacrimal gland. *Int J Ophthalmol* 2019; 12: 1238-1242.
30. Ma S, An F, Li H, Lin YY, Wang J. Expression of Mucin 1 in salivary gland tumors and its correlation with

clinicopathological factors. J Biol Regul Homeost Agents 2019; 33: 563-569.

Corresponding to /correspondencia a:

Dra. María Elena Samar

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Odontología

Haya de La Torre s/n Ciudad Universitaria CP5000

Te: +543515146432

Email/Correo electrónico: maria.elena.samar@unc.edu.ar