

PARTE III

GLÁNDULA SALIVAL

■ GENERALIDADES

Actualmente la PAAF juega un papel de primera línea en el diagnóstico y manejo de los pacientes con lesiones nodulares en la glándula salival. La biopsia incisional o con aguja gruesa es difícilmente aplicable a esta patología, ya que conlleva la posibilidad de diseminación neoplásica al romper la cápsula tumoral, formación de fístulas y posible daño al nervio facial. Además, la heterogeneidad de estos tumores supone un problema de representatividad en el caso de biopsias de pequeñas dimensiones. La PAAF ayuda a orientar adecuadamente el tratamiento y en el caso de la patología tumoral es decisiva, junto con las técnicas de imagen, a la hora de determinar el grado de agresividad del procedimiento quirúrgico a emplear. Su papel es evidente en el caso del seguimiento de pacientes con recidiva o metástasis de un tumor ya conocido.

Existen varios pasos en el proceso diagnóstico, que pueden resumirse a modo de cuestiones:

1. *¿Se trata de una lesión de la glándula salival o no?* En este contexto es muy frecuente interpretar clínicamente como tumores de la glándula lo que en realidad son adenopatías de localización peri o intraglandular. Y aún más frecuente es el fenómeno inverso, remitir para evaluación de adenopatía cervical, lo que resulta ser un tumor primitivo de la glándula.
2. *¿Siendo de la glándula salival, es un proceso reactivo o neoplásico?* Esta diferenciación suele ser evidente con el curso clínico y estudios de imagen, pero a veces procesos de sialoadenitis crónica o quistes no tumorales pueden resultar difíciles de distinguir de una neoplasia. Aquí la PAAF juega un papel muy útil, ya que permite la diferenciación en la gran mayoría de casos, permitiendo un adecuado tratamiento.
3. *¿En el caso de ser neoplásico, de que tumor se trata?* Si no sabemos de qué tumor se trata, es difícil que sepamos cuál será su comportamiento, por lo que nos parece preferible situar esta pregunta antes de la que parecería más lógica en un proceso de análisis gradual: ¿es benigno o maligno? Durante los últimos años hemos asistido a la caracterización precisa y detallada de las formas más inusuales del adenoma pleomorfo o tumor de Warthin así como del adenoma de células basales, mioepitelioma y oncocitoma. Estos tumores suponen la práctica totalidad de las neoplasias benignas de la glándula y son, en su mayoría, de fácil reconocimiento citológico. Las limitaciones en el diagnóstico de las neoplasias malignas depende más de problemas de representatividad de las muestras que de interpretación de las mismas (ejemplos de ello son el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado o el carcinoma ex adenoma pleomorfo). Es por ello que se debe intentar una clasificación precisa del tumor prestando atención a sus diagnósticos diferenciales más habituales. De no ser posible pasaríamos a la siguiente cuestión.
4. *No siendo posible un diagnóstico específico, ¿es la neoplasia benigna o maligna?* Dada la similitud morfológica e histogenética que a veces existe entre algunas de las neoplasias benignas de la glándula, se puede optar por un diagnóstico genérico de tumor benigno y un comentario que lo explique. Esto es relativamente frecuente en el caso del grupo adenoma pleomorfo/de células basales/mioepitelioma. En el caso de carcinomas de alto grado de la glán-

dula tales como el ductal, epidermoide primario o metastático y mucoepidermoide de alto grado resulta muy difícil o imposible diferenciarlos de manera precisa, por lo que de nuevo un diagnóstico genérico que lo explique es lo más útil. Esto no suele tener repercusiones prácticas, pues se sigue de un tratamiento quirúrgico similar.

5. *¿Qué ocurre cuando la diferenciación entre benigno/maligno no es posible?* Esta infrecuente situación puede darse en el caso de algunos carcinomas bien diferenciados (en especial el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado y adenocarcinoma polimorfo de bajo grado) y en algunos tumores de patrón cilindromatoso (Tabla 1, pág. 45), o quísticos (Tabla 2, pág. 45). Si el patólogo duda de la calidad del material siempre puede optar por la realización de una nueva PAAF. Se recoge en la literatura como en este contexto la biopsia intraoperatoria por congelación puede resultar de utilidad. No obstante, es presumible que los problemas planteados en la PAAF no tengan fácil solución en la biopsia intraoperatoria, salvo en el caso de un evidente crecimiento infiltrante o afectación neural.
6. *¿Siendo benigno se puede optar por un tratamiento conservador, no quirúrgico?* Este planteamiento, cada vez más frecuente, surge generalmente en pacientes de edad avanzada con diversos procesos patológicos concomitantes. La elevada fiabilidad de la PAAF combinada con los datos clínicos y de imagen permite esta opción, sobre todo en casos de tumor de Warthin o adenomas pleomorfos, tumores ambos donde la precisión diagnóstica es muy alta.

• **Consejos prácticos para la PAAF de lesiones de glándula salival**

1. La PAAF debe ser realizada por el patólogo o en su presencia.
2. La PAAF bajo control ecográfico con participación del patólogo es muy aconsejable ya que permite evaluar distintas zonas dentro de un mismo tumor.
3. Es imprescindible que el paciente lea y rellene adecuadamente el documento de consentimiento informado, y es obligado recabar información sobre la toma de medicamentos que interfieran negativamente sobre la coagulación del paciente.
4. Son muy útiles las agujas de 25G, y en general una suave aspiración, aunque también se obtienen buenos resultados con punción sin aspiración.
5. Siguiendo estas pautas, la posibilidad de que la PAAF induzca alteraciones morfológicas que dificulten un posterior análisis histológico de la pieza (alteraciones post-PAAF) son, en la práctica, nulas y de carácter anecdótico.
6. El material fijado en seco y teñido con Diff-Quik resulta idóneo para el análisis morfológico, permitiendo una mejor evaluación del componente estromal.
7. Siempre que aspiremos material líquido, fluido, pastoso o de aspecto purulento es necesario fijar parte del material en alcohol para su tinción con técnica de Papapicolaou, anticipando problemas de diagnóstico diferencial con lesiones de naturaleza escamosa.
8. En el caso de tumores grandes es necesario realizar punciones de distintas zonas del mismo.

9. Es útil interrogar al paciente sobre cambios en la velocidad de crecimiento de la lesión. Las lesiones inflamatorias suelen tener un curso fluctuante y variar de tamaño de forma rápida. Un cambio brusco en el crecimiento de un tumor de larga evolución debe hacerlos sospechar su malignización.
10. Si se aspira componente quístico es imprescindible reevaluar clínica o ecográficamente la lesión, una vez drenado el componente líquido, en busca de una zona sólida residual y volver a puncionar sobre esta zona.
11. Las lesiones de cavidad oral pueden ser puncionadas por el patólogo con o sin ayuda del equipo de cirugía maxilofacial dependiendo de la accesibilidad de la misma. Se realiza la punción del mismo modo, asegurando que la aguja se encuentre firmemente unida a la jeringa.
12. La citología líquida y la inmunocitoquímica, si bien son útiles para el diagnóstico de las lesiones de glándula salival, no resultan tan determinantes como en otros órganos.
13. Recordar que las variantes raras de una neoplasia habitual son más frecuentes que una neoplasia infrecuente. Por ello es imprescindible un conocimiento profundo del adenoma pleomorfo y el tumor de Warthin, ya que ambos tumores suponen la mayor parte de las neoplasias de esta glándula.

- **Citología de la glándula salival normal**

No resulta habitual aspirar elementos normales de la glándula salival cuando se procede a la punción de procesos neoplásicos. Por contra, sí es frecuente la participación de dichos elementos cuando se aspiran procesos de carácter

infeccioso o inflamatorio. En cualquier caso, resulta útil estar familiarizado con la morfología habitual tanto de los grupos acinares como del epitelio del sistema ductal. En general los grupos acinares se distribuyen formando fragmentos de morfología lobulada con pequeñas proyecciones en forma de “cesta” correspondiente a las células acinares. Dichos acinos se encuentran constituidos por escasas unidades celulares y muestran un citoplasma ligeramente granular y núcleo redondeado, monomorfo (Figura 70). También resulta frecuente encontrar en dichos fragmentos una zona central de epitelio ductal. Este último también puede aparecer representado por pequeñas placas de distribución individual, cohesivas o con morfología tubular (Figura 71). Se encuentran integradas por células pequeñas con una moderada cantidad de citoplasma y núcleo redondeado. Al igual que en otros órganos en los que se atraviesa la piel, debe considerarse la posibilidad de encontrar contaminantes de esta región (material córneo, epitelio escamoso y anejos cutáneos). Hay que recordar que en condiciones normales pueden existir ganglios linfáticos de localización intraparotídea, que en caso de alcanzar grandes dimensiones pueden ser objeto de punción.

■ **PATOLOGÍA NO NEOPLÁSICA DE LA GLÁNDULA SALIVAL**

- **Quistes de glándula salival**

Pueden dividirse básicamente en aquellos de origen no neoplásico y de naturaleza neoplásica. Estos últimos son discutidos en referencia específica a cada una de las neoplasias que se quistifican (Tabla 1, pág 45). Entre los quistes no neoplásicos más frecuentes cabe considerar los quistes de retención frecuentemente asociados a sialolitiasis. En estos casos el material que se aspira es variablemente quístico y muestra un fondo proteináceo o mucoide con frecuente participación inflamatoria. En

ocasiones los fenómenos de metaplasia escamosa de las células epiteliales de revestimiento pueden inducir confusión con el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado. No resulta infrecuente encontrar estructuras cristalinas aciculares que parecen corresponder a amilasa (Figura 72). Otro tipo de lesión quística no neoplásica, frecuentemente asociada a la infección por VIH, son los quistes linfoepiteliales. En ellos destaca la participación linfocitaria de aspecto polimorfo reactivo que puede acompañarse de células gigantes multinucleadas algunas de las cuales se encuentran en relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Figura 73). El mucocelo es una estructura pseudoquística generalmente relacionada con glándulas salivales menores que rara vez es motivo de punción. La mayor parte de ellas se encuentran en relación con labio o base de lengua y muestran un fondo mucoide con participación de macrófagos y componente inflamatorio.

• Sialoadenitis

La mayoría de las sialoadenitis agudas muestran un cuadro clínico característico, por lo que raramente se puncionan. En caso de aspirarse, los extendidos revelan abundante participación neutrofilica con fragmentación nuclear y un fondo irregular, "sucio" acompañado de macrófagos que fagocitan los restos celulares. El aspecto macroscópico del material de punción es el propio de lesiones de tipo purulento, y siempre resulta aconsejable fijar en alcohol y remitir parte del material para estudios microbiológicos.

Los fenómenos de sialoadenitis crónica pueden dar lugar en fase evolucionada a una glándula de aspecto duro, fibrosado en la que existe una generalizada atrofia del componente acinar. En casos extremos la dureza de la glándula adopta un aspecto tumoral, conociéndose como tumor de Küttner. La mayoría de estos

casos se encuentran en relación con procesos obstructivos crónicos del sistema ductal que han asociado fenómenos agudos de carácter recidivante con final atrofia de la glándula. También se han descrito casos de sialoadenitis con relación etiopatogénica con la enfermedad por IgG 4. Los extendidos muestran un predominio relativo de la participación epitelial ductal dado la atrofia del componente glandular. Al epitelio ductal se asocia estroma de aspecto fibroso, así como componente inflamatorio crónico. Cuando la participación epitelial ductal es abundante la imagen citológica puede resultar preocupante, sobre todo si asocia fenómenos de metaplasia escamosa, tal y como se refirió anteriormente (Figura 74). También resulta un dato frecuente la participación de material mucinoso que se encuentra en el interior de dilataciones quísticas del sistema ductal. El principal diagnóstico diferencial hay que centrarlo con el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado.

Mención especial merece la entidad conocida como sialometaplasia necrotizante. Este es un proceso inflamatorio que ha sido puesto en relación con radiación o cirugía previa sobre la zona. Se caracteriza por una metaplasia escamosa generalizada del epitelio ductal con asociados cambios regenerativos e incluso presencia de material necrótico.

• Lesión linfoepitelial benigna/ sialoadenitis mioepitelial

Histológicamente son entidades relacionadas que se caracterizan por un denso infiltrado linfocitario de la glándula salival. De forma característica existe una permeación del sistema ductal por la población linfocitaria determinando imágenes de lesión linfoepitelial similar a la observada en otros órganos. Habitualmente se da en pacientes con procesos autoinmunes, destacando, en este contexto, el síndrome de Sjögren. Igualmente, la lesión se asocia a la infección por el VIH y con frecuencia tiene pre-

sentación bilateral. Como es fácil imaginar, el diagnóstico diferencial más importante es el de afectación por linfomas de bajo grado.

■ NEOPLASIAS BENIGNAS

• Adenoma pleomorfo (tumor mixto)

Claves citológicas:

1. Fragmentos de estroma fibrilar metacromático de disposición individual o entremezclado con células.
2. Células de tipo mioepitelial de disposición individual y núcleo ovoide con amplio citoplasma a veces plasmocitoide.
3. Celularidad epitelial con cohesividad variable.
4. El estroma puede adoptar un patrón cilindromatoso.
5. La atipia nuclear es un hecho relativamente frecuente.
6. El tumor puede mostrar transformación quística y la aspiración puede ser líquida.
7. El componente epitelial puede mostrar fenómenos metaplásicos variables (oncocítica, escamosa, sebácea, caliciforme) y pseudoinclusiones intranucleares.

El adenoma pleomorfo es la neoplasia más frecuente de la glándula salival, llegando a ser responsable hasta del 65% de dichos tumores. Tiene predilección por la parótida pero afecta igualmente a glándulas salivales menores. Histológicamente existe una forma de predominio condromixoide o estromal (>80% de estroma) que contrasta con la forma epitelial en la que predomina dicho componente (>80% de tejido epitelial), siendo la mayor

parte de los casos de tipo mixto. Si bien puede mostrar variabilidad histológica, el diagnóstico citológico es sencillo en la mayoría de los casos dada su imagen tan característica. Los aspirados suelen ser muy celulares con poco componente hemático. En el momento de extender el material ya se puede sospechar este diagnóstico, ya que se obtiene un material denso, filante de aspecto mucoide, brillante y nacarado que al extender deja fragmentos de forma alargada interconectados entre sí (morfología en “helecho”). Al microscopio la combinación del material estromal condromixoide con componente celular polimorfo resulta altamente sugestiva de esta entidad. El componente estromal es típicamente fibrilar, metacromático y aparece ampliamente representado en la mayor parte de los casos. Suele disponerse formando agregados de tamaño grande así como de forma más difusa determinando un fondo de aspecto mixoide. En el componente celular se observan predominantemente células de morfología plasmocitoide o fusiforme, de citoplasma basófilo y núcleo redondo u ovoide reconocidas como células mioepiteliales (Figura 75). Ocasionalmente se identifican células de morfología más poligonal, en pequeños grupos que probablemente corresponden al componente epitelial. Con frecuencia puede ser difícil distinguir el componente epitelial del mioepitelial. En el adenoma pleomorfo no es habitual encontrar componente inflamatorio y la presencia de necrosis debe ser un signo de alarma.

No obstante, existen variaciones en la presentación citológica que deben ser tenidas en cuenta para evitar problemas diagnósticos. Los cambios que con mayor frecuencia son responsables de dificultades diagnósticas son la presencia de atipia celular, transformación quística, patrón estromal de tipo cilindromatoso y el predominio epitelial. En nuestra experiencia la presencia de atipia nuclear aparece hasta en un 20% de los casos (Figura 76). Cuando

no se acompaña de otros datos citológicos de agresividad (necrosis, hiper celularidad o atipia intensa y difusa), una moderada atipia nuclear no debe ser considerada como un dato morfológico preocupante. Otra fuente de dificultades diagnósticas es la transformación quística que puede observarse hasta en un 7% de los tumores resultando en una aspiración quística caracterizada por un fondo hemorrágico o proteináceo con macrófagos (Tabla 1, pág. 45; Figura 77). En el caso de aspiraciones de naturaleza quística en el contexto de lesiones de glándula salival resulta siempre aconsejable drenar el líquido lesional y proceder a nueva punción sobre el nódulo residual. De esta forma se consigue obtener material de la zona sólida permitiendo el reconocimiento específico. En cualquier caso, el examen en detalle de los extendidos quísticos permite en ocasiones evidenciar grupos epiteliales y menos frecuentemente componente estromal. Por último, otra fuente relevante de dificultades diagnósticas es la existencia de un patrón cilindromatoso que viene determinado por numerosas estructuras de estroma de disposición globular que remedan lo observado en el carcinoma adenoide quístico. Las estructuras cilindromatosas del adenoma pleomorfo son en general de menor tamaño, de un aspecto más homogéneo y se acompañan de una celularidad que la mayoría de las veces difiere a la observada en el carcinoma adenoide quístico (Figura 78). Los casos de adenoma pleomorfo cilindromatoso pueden acompañarse de fragmentos de estroma fibrilar convencional y celularidad de tamaño grande con preservación de citoplasma resultando en una imagen distinta a la del carcinoma adenoide quístico, aunque en otros casos, establecer la diferencia por criterios morfológicos es extraordinariamente difícil. A pesar de que la presentación cilindromatosa del adenoma pleomorfo es relativamente infrecuente, la gran incidencia de este tumor, determina que sea una de las neoplasias que con más frecuencia se presentan

con este patrón (Tabla 2, pág. 45). Los adenomas pleomorfos de predominio celular, con escaso material condromixoide, en citología se caracterizan por escaso estroma y un aspecto azul determinado por la abundante participación celular (Figura 79). Ante estos casos es esencial el análisis del escaso estroma fibrilar presente y la presencia de células mioepiteliales, suelen permitir el reconocimiento del adenoma pleomorfo. Sin embargo, hay casos donde no se observa estroma fibrilar. En esta condición no es posible realizar el diagnóstico diferencial con los mioepiteliomas y con algunos casos de adenoma de células basales. En esta circunstancia, un diagnóstico de “tumor benigno de glándula salival del grupo adenoma pleomorfo/adenoma de células basales/mioepitelioma” es de utilidad.

Existen otros cambios de menor importancia diagnóstica como son la existencia de diferentes tipos de epitelio, como escamoso, sebáceo, oncocítico y de células caliciformes. Hay casos descritos de intenso predominio del epitelio oncocítico, pero incluso en estos se observa el característico estroma metacromático del adenoma pleomorfo (Figura 80). También es frecuente observar inclusiones intranucleares en esta neoplasia y raramente se han descrito estructuras cristalinas en relación con cristales de tirosina.

Cuando el componente estromal metacromático se asocia a componente mioepitelial fusocelular pueden plantearse problemas de diagnóstico diferencial con neoplasias de células fusiformes de partes blandas, tales como neurinoma o fascitis nodular.

En la experiencia del Hospital La Paz comprendida entre el periodo de 1980 a 2003, que incluye 428 casos de adenoma pleomorfo con comprobación histológica, se observó una alta tasa de concordancia diagnóstica que llegó al 91% de los casos. La sensibilidad de la técnica alcanzó un 95,5% de los casos, siendo muy importante resaltar la muy baja tasa de falsos