

# Mikuliczova bolest – prikaz slučaja

## Mikulicz's Disease – Case Report

Ojdana Marinović  
Ana Cekić-Arambašić

Zavod za oralnu patologiju  
Stomatološki fakultet  
Zagreb

### Sažetak

*Prikazan je slučaj 53-godišnjeg muškarca, koji je 5 godina patio od kroničnog otoka obiju parotida i osjeća hipersalivaciju. Citološki nalaz punkcije parotide pokazao je benignu limfoepitelnu leziju (BLL), a nije bilo elemenata za sistemnu bolest. Postavljena je dijagnoza Mikuliczeve bolesti s planom pažljivog kliničkog i laboratorijskog praćenja. Iznose se suvremena saznanja o širini etiologije kroničnog povećanja žlijezda slinovnica, odnosu prema Sjögrenovom sindromu (SS) i limfoproliferacijskim bolestima. Opisuju se današnje mogućnosti imunohistoloških analiza i analiza genomske DNK u ranoj dijagnostici nepovoljnih evolucija ove rijetke bolesti.*

*Ključne riječi: Mikuliczova bolest, žlijezde slinovnice*

Acta Stomatol. Croat.  
1994; 28: 55–59

### PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 11. listopada 1993.  
Received: October 11, 1993

### Uvod

Godine 1888. Johann von Mikulicz-Radecki prvi je put opisao slučaj 42-godišnjeg muškarca s kroničnim bilateralnim bezbolnim otokom lakrimalnih, parotidnih, sublingvalnih i submandibularnih žlijezda. Čovjek je inače bio posve zdrav i bavio se poljoprivredom. Otok je nastao polako i postepeno se povećavao, znatno mijenjajući fizionomiju pacijentova lica. Prvenstveno iz estetskih razloga učinjena je bilateralna ekscizija lakrimalnih i submandibularnih žlijezda. Bolesnik je kasnije umro od peritonitisa, koji je u to vrijeme bio česta bolest, a za vrijeme 9-dnevnog trajanja te fatalne bolesti zapažena je znatna regresija parotidnih tumora. Histološki pregled ekscidiranih žlijezda pokazao je infiltraciju malim stanicama, kakva odgovara tumorima limfoidnog tkiva.

Od toga doba opisivani su slični kronični slučajevi benignog tijeka; ali i rjeđi slučajevi brzog

progresivnog malignog završetka. Ranih godina ovoga stoljeća postalo je jasno da bolesti kao što su maligni limfomi, leukemija i infekcije mogu izazvati slične histološke promjene u žlijezdama slinovnicama. Zato je Mikuliczova bolest podijeljena u dvije skupine: s primarnim (idiopatskim) i sekundarnim uzrokom (2,3). Godine 1952. Godwin (4) je analizirao histološku sliku kod 11 slučajeva kroničnog povećanja žlijezda slinovnica, gdje su nalazi opisivani kao adenolinfom, kronična upala ili Mikuliczova bolest. Zajednički histološki nalaz kod svih tih slučajeva bila je prisutnost žarišta epitelnih stanica u masi limfoidnog tkiva. Ovaj patohistološki entitet nazvan je benigna limfoepitelna lezija (BLL) i na njega se gledalo kao na Mikuliczovu bolest idiopatskog uzroka. U isto su vrijeme drugi autori (5) zapazili sličnost između Mikuliczeve bolesti i Sjögrenova sindroma (SS). U tom se sindromu otok žlijezda slinovnica nalazi kod približno 30% bolesnika, a prisutni su još

kserostomija, keratoconjunctivitis sicca, kao i simptomi i nalazi koji odgovaraju sistemnim bolestima vezivnog tkiva (6, 7). Patohistološke slike koje su nađene kod SS-a bile su različite: od BLL preko pseudolimfoma do malignog limfoma. Osim histološke sličnosti, u ova tri stanja isprepleću se sličnosti kliničke slike dok je još uvijek malo podataka o imunološkim odnosima i prirodnom tijeku tih kliničkih entiteta.

### Prikaz bolesnika

Bolesnik N.S., star 53 godine, po zanimanju profesor, javio se u Zavod za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Zagrebu (broj kartona 450/93) zbog pojačane salivacije i obostranog otoka parotidnih žlijezda.

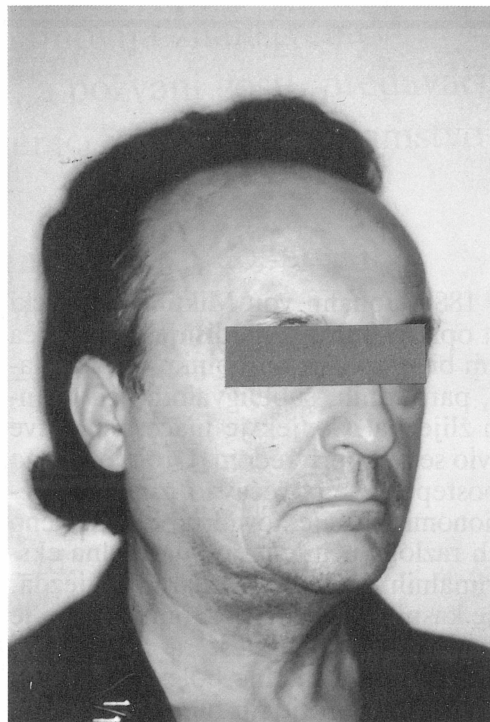
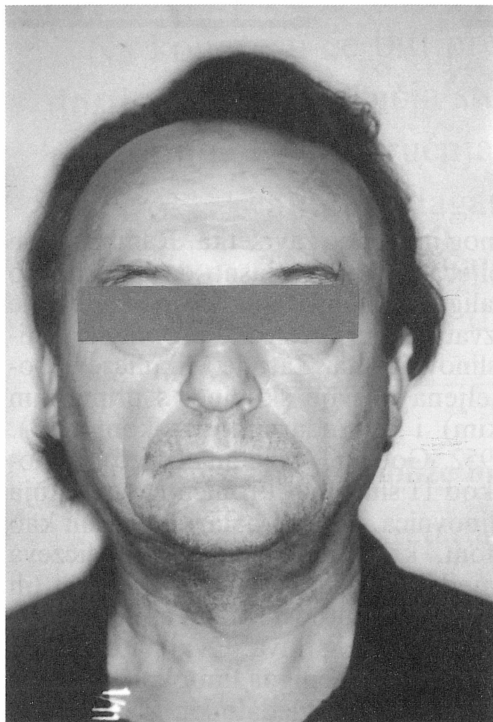
Bolesnik ima neupadljivu obiteljsku anamnezu. U osobnoj anamnezi navodi da boluje od arterijske hipertenzije i srčane aritmije, a pati i od kroničnog gastritisa i duodenalnog ulkusa. Doživio je anafilaktički šok nakon 5. injekcije penicilina, a navodi još i artralgične tegobe.

Pet godina prije osjetio je pojačano lučenje sline i primijetio bolan, simetričan otok parotidnih žlijezda. Bolnost se postepeno smirila, ali su otok žlijezda i pojačano lučenje sline ostali.

Bolesnik je afebrilan i dobroga općeg stanja. Na prvi se pogled zapaža proširenje lica u području parotida, što mu daje izgled hrčka (slika 1. A i B). Koža iznad žlijezda je nepromijenjena, pomična i nije toplija. Otok je difuzan, simetričan, srednje tvrdoće, bez čvorova, bezbolan. Zbog opisanih promjena poremećena je funkcija desnog temporomandibularnog zgloba.

U oralnom statusu nalazi se zamućenje bukalne sluznice slaba intenziteta. Vidljiv je glositis superficijalis s izraženom hiperkeratozom filiformnih papila. Zubi su djelomično ekstrahirani i nadomješteni zlatnim mostovima. Prisutan je superficijalni parodontitis slaba intenziteta.

Oralna testiranja pokazala su prisutnost mekih naslaga. Test vitro-adhezije bio je pozitivan i govorio u prilog blaže kserostomije.



Slika 1. Karakterističan izgled lica bolesnika s Mikuliczevom bolešću. A – pogled sprijeda, B – pogled sa strane. Opis u tekstu

Figure 1. A characteristically shaped face of a patient with Mikulicz's disease. A – front view; B – lateral view. Description given in the text.

Laboratorijska obrada učinjena je tijekom višekratnih posjeta Zavodu i pokazala slijedeće vrijednosti: SE 12 u 1. satu, Hb 154 g/L, normalne vrijednosti hematokrita, leukocita, serumskog željeza i transferina, transaminaza i alkalne fosfataze.

Nađene su nešto povišene vrijednosti glukoze u krvi (7,21 mmol/L, N = 3,5 – 6,1), serumskog kolesterola (9,6 mmol/L, N = 3,5 – 6,5), triglicerida (6,9 mmol/L, N = 0,8 – 2,0) i jetrenog enzima gama-GT (61 J/L, N = do 37).

Ultrazvučni pregled parotida pokazao je obostrano difuzno povećanje žljezdanog tkiva koje je izoehogene strukture, a desno su zapaženi umnoženi izvodni kanali.

Scintigrafija žlijezda slinovnica (rani i odloženi scintigrami) prikazala je uglavnom homogenu aktivnost obiju parotidnih i submandibularnih žlijezda, osim u gornjem polu lijeve parotide, gdje je raspored aktivnosti ponešto inhomogen uz manja područja hipofiksacije radionuklida. Na provokaciju limunovim sokom sve su se spomenute žlijezde uredno praznile.

Citološka punkcija desne parotidne žlijezde pokazala je u razmazu brojne limfocite, nešto plazma stanica, nakupine epitelnih stanica, acinusa i obilnu ekstracelularnu mast. Mišljenje: benigna limfoepitelna lezija (BLL).

Na temelju kliničke slike i laboratorijskih pretraga postavljena je dijagnoza Mikuliczeve bolesti. Bolesniku je za sada propisano liječenje otopinom limunske kiseline radi stimuliranja salivacije. Iako on ima subjektivni osjećaj pojačane salivacije uzrokovan nazočnošću veće koncentracije mukoznog sekreta, ipak postoji objektivno verificirano smanjenje količine serozne sekrecije koja pripada parotidi. Predviđeno je sustavno praćenje bolesnika.

## Rasprava

Bezbolni otok parotidnih žlijezda rijetka je bolest. Ranije je nazivana, prema autoru koji ju je prvi opisao, Mikuliczevom bolešću. Može imati različite uzroke, koji su prikazani na tablici 1. Ti uzroci pripadaju uglavnom trima glavnim skupinama bolesti: maligne ili limfoproliferacijske bolesti, bolesti vezivnog tkiva i infektivne bolesti. Svaka bolest u navedenim skupinama može u određenoj fazi pokazivati patohistološku sliku BLL pri rutinskom citološkom pretraživanju (8). Zato je prijašnji naziv u su-

Tablica 1. Uzroci bezbolnog otoka parotidnih žlijezda

Table 1. Causes of painless parotid glands swelling

<p><b>Maligne ili limfoproliferacijske bolesti</b></p> <p>Maligni limfom Akutna ili kronična leukemija Hodgkinova bolest Multipli mijelom Karcinom (primarni ili metastatski) Makroglobulinemija Waldenstrom Amiloidoza Transplantacija koštane srži</p>
<p><b>Bolesti vezivnog tkiva</b></p> <p>Sjögrenov sindrom Sistemni lupus eritematozus Reumatoidni artritis Sistemna skleroza Sistemni vaskulitis</p>
<p><b>Infektivne bolesti</b></p> <p>HIV-1 Druge virusne infekcije Sifilis Tuberkuloza Gljivične infekcije Trahom Kronični sialoadenitis</p>
<p><b>Različiti</b></p> <p>BLL nepoznate etiologije Sarkoidoza Dijabetes melitus Alkoholizam Giht</p>

vremenoj literaturi postao rijedak, a i tada rezerviran samo za slučajeve s izoliranom kliničkom slikom bez sistemnih manifestacija i bez promjena u serumu pacijenta.

BLL se može smatrati samo patohistološkom dijagnozom (2, 8). Glavni nalaz je limfocitna infiltracija poliklonalnim B i T-limfocitima uz otočiće epitelnih i mioepitelnih stanica, što dovodi do atrofije žljezdanog tkiva i gubitka intralobularnih kanalića. Ta infiltracija počinje oko žljezdanih duktusa i širi se prema periferiji, tvoreći često limfoidne folikule s germinativnim centrima. Limfociti slijede tkivnu građu i ne invadiraju lobularna septa. Ako se zapazi infiltracija lobularnih pregrada i okolnog tkiva, suspektan je maligni proces. Osnovni histološki proces često je progresivan, s aktivnom staničnom proliferacijom, gubitkom polariteta stanica i njihove povezanosti, pojavom dezorganizacije stanica, te eventualnom potpunom oblite-

racijom duktusnih lumena što uzrokuje pojavu mioepitelnih otočića.

Stoga je neobično važno od svakoga bolesnika s kroničnim otokom parotida uzeti pažljivu anamnezu, izvršiti detaljan klinički pregled i provesti temeljito ispitivanje kojim bi se isključila sistemna bolest, pogotovo maligna (tablica 2). U serumu se analiziraju imunoglobulini i autoantitijela: reumatoidni faktor, antinuklearni faktor i antitijela protiv DNA u Sjögrenovu sindromu (SS-A i SS-B).

Praćenja bolesnika pokazala su da bolesnici s otokom suznih i parotidnih žlijezda, koji poka-

Tablica 2. Dijagnostička obrada bolesnika s bezbolnim otokom parotida

Table 2. Diagnostic procedures for patients with painless parotid glands swelling

<b>Pregled:</b>	Detaljna anamneza i pregled s naglaskom na glavu, vrat, koštano-mišićni i retikuloendotelijski sustav. Oftalmološki pregled sa Schirmerovim testom i bojenjem Rose bengal
<b>Laboratorijska obrada:</b>	SE, kompletna krvna slika, urin, biokemijske analize seruma, elektroforeza, enzim za pretvorbu angiotenzina, ANF, SS-A/SS-B, reumatoidni faktor
<b>Rentgenska obrada:</b>	RTG toraksa, sijalografija parotidnih žlijezda (nije obvezatna)
<b>Ostalo:</b>	Biopsija parotida s kulturom i bojenjima na bakterije, mikobakterije i gljivice, rutinska histologija, imunohistokemijska analiza. Biopsija malih žlijezda slinovnica. Biopsija drugih suspektnih tkiva i analiza na spomenuti način.

zuju histološku sliku BLL-a, mogu razviti SS nakon niza godina. Prevalencija i značenje serumskih autoantitijela u pacijenata s BLL-om nisu poznati, dok se takva antitijela nalaze kod 30–75% bolesnika s primarnim SS (9) i jedan su od četiri predložena kriterija bolesti (7). Moguće je da bolesnici imaju histološku sliku BLL-a i prisutnost autoantitijela za dijagnozu SS-a, a da pritom nedostaju suhoća očiju i usta. S druge strane, u SS-a postoji 40 i više puta veći rizik nastanka limfoproliferacijske bolesti (poliklonska proliferacija abnormalnih limfocita u pseudo-limfomu i monoklonska proliferacija u malignom limfomu), kako u samoj žlijezdi, tako i ekstrasalivarno. Smatra se da posebni rizik za razvoj sistemnog limfoma imaju bolesnici s otokom parotida, splenomegalijom i limfadenopatijom (10). Za tipični BLL karakteristični su limfocitni infiltrati sastavljeni od poliklonske populacije B i T-stanica. Monoklonski proliferacijski proces stvaranja B-limfocita karakterističan je za maligni limfom B-stanica. On se danas može rano dokazati imunohistokemijskim metodama i Southernovom metodom otisaka pomoću gen-specifične hibridizacije. U slučajevima pozitivnog nalaza, bolesnika treba podvrgnuti širim pretraživanjima: kompjutorskoj tomografiji abdomena, »staging«-laparotomiji i biopsiji koštane srži.

U svakom slučaju, stomatolog-praktičar treba izvući zaključak da bezbolni kronični otok parotidnih žlijezda zahtijeva danas pažljivu procjenu i praćenje kako bi se što ranije otkrila osnovna bolest koju treba liječiti.

## MIKULICZ'S DISEASE – CASE REPORT

Adresa za korespondenciju:  
Address for correspondence:

## Summary

*A case of a 53-year-old man who had suffered from bilateral painless parotid gland swelling and hypersalivation during the past 5 years is presented. Needle aspiration biopsy of the right parotid gland showed features of a typical benign lymphoepithelial lesion (BLL). No features of a systemic disease were found. A diagnosis of Mikulicz's disease was made and a protocol of close long-term follow-up of the patient designed. A variety of etiologic causes in this rare condition and a diagnostic approach to the patient with chronic parotid swelling are presented. Immunopathologic association between BLL, Sjögren's syndrome and evolving malignant lymphoma is also discussed. Advances in the immunohistochemical technique and Southern's blot hybridization technique have allowed an early detection of monoclonal B-cell proliferation, i.e. malignant B-cell lymphoma, in the salivary gland aspirate.*

**Key words:** Mikulicz's disease, salivary glands

Ojdana Marinović  
Trg Vladka Mačeka 5  
Zagreb

## Literatura:

- MORGAN W S, CASTLEMAN B. A clinicopathologic study of »Mikulicz's disease«. *Am J Pathol* 1953; 29:471–503.
- FERLITO A, CATTAI N. The so-called »benign lymphoepithelial lesion«. *J Laryngol Otol* 1980; 94:1189–97.
- HOWARD C P. Mikulicz disease and allied conditions. *Int Clin* 1909; 1:3, cit. u (11).
- GODWIN J T. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. *Cancer* 1952; 5:1089–1103.
- BLOCH K J, BUCHANAN W W, WOHL M J i sur. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965; 44:187–231.
- FOX R I, HOWELL F V, BONE R C i sur. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:77–105.
- FOX R I, ROBINSON C A, CURD J G i sur. Sjögren's syndrome proposed criteria for classification. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 29:577–85.
- BRIDGES A J, ENGLAND D M. Benign lymphoepithelial lesion: relationship to Sjögren's syndrome and evolving malignant lymphoma. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19:201–8.
- MARTINEZ-LAVIN M, VAUGHAN J H, TAN E M. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 91:185–90.
- KASSAN S S, THOMAS T L, MOUTSOPOULUS H M i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888–92.
- PENFOLD C N. Mikulicz syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43:900–5.
- PIPER H F. 100 Jahre Mikulicz-Syndrom. *Gesnerus* 1990; 47:83–94.