

INFORME DE CASO

Granuloma letal de la línea media como diagnóstico diferencial de la vasculitis de Wegener. Presentación de una paciente

Dra. Dianelí Lorely Reyes Hernández, Dr. Ernesto Márquez Rancaño, Dr. Celestino Fusté Jiménez, MSc. Dr. Johamel Ramón Ramos Valdés

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Entre las lesiones que afectan la línea media se encuentra el granuloma letal o linfoma nasal de células T/natural killer; es una enfermedad agresiva y poco frecuente. Se presenta una paciente a la que, tras manifestar síntomas de vías respiratorias superiores, se le diagnóstico una vasculitis de Wegener, pero la evolución posterior y la revaloración clinicopatológica confirmaron otra enfermedad: el granuloma letal de la línea media.

Palabras clave: linfoma de células t, granuloma letal de la línea media, vasculitis

ABSTRACT

Among the injuries affecting the middle line is the lethal granuloma or nasal lymphoma T cells/natural killer; It is an aggressive and less frequently disease. A female patient for whom, after showing symptoms of upper respiratory tract, she was diagnosed with Wegener's vasculitis, but subsequent developments and other clinicopathological reassessment confirmed another disease: lethal midline granuloma.

Key words: lymphoma, t-cell, granuloma, lethal midline, vasculitis

El granuloma letal de la línea media forma parte de un espectro de lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas que se considera representan un conjunto de lesiones proliferativas de las células T postímicas y que deben ser tratadas como tales. Este linfoma nasal de células T/natural killer (LNT/NK) fue descrito en 1897 por Mc Bride, pero no se llegó a su identificación y a su clasificación como enfermedad independiente dentro del grupo de los linfomas no Hodgking hasta 1994; actualmente se incluye dentro de la clasificación de consenso de la OMSEORTS para linfomas cutáneos primarios. El LNT/NK tiene baja prevalencia en occidente (1.5%); sin embargo, en Asia y en algunos países americanos es más alta (2.6-7%). Esta enfermedad es agresiva, con una sobrevida de cinco meses para pacientes con compromiso cutáneo y extracutáneo; en enfermos que presentan solo compromiso cutáneo se ha informado hasta 27 meses de sobrevida. El diagnóstico puede resultar difícil y se necesitan muchas veces varias biopsias para lograrlo. La quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección pero los resultados son frecuentemente desalentadores.^{1,2}

El granuloma letal de línea media es un proceso granulomatoso y necrótico que de forma progresiva destruye la nariz, los senos perinasales, el paladar y otras

estructuras faciales. Tiene como característica que la mayoría de los pacientes hacen una evolución fatal a corto plazo; se incluyen las infecciones secundarias. Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad y se informa principalmente entre pacientes de 15 a 60 años. Los pacientes debutan con un proceso que se inicia en la cavidad nasal o en el paladar, con una lesión granulomatosa con tendencia rápida a la necrosis. Las biopsias son frecuentemente negativas de tumor y el diagnóstico histológico se dificulta por necrosis y sepsis local; actualmente se diagnostica por estudios inmunofluorescenciales, genotípicos e histológicos.^{3,4}

La vasculitis de Wegener es una enfermedad anatomoclínica especial caracterizada por una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta a las vías respiratorias superiores e inferiores, los glomérulos renales y, en grado variable, a otros órganos por vasculitis de pequeños vasos. La etiología es desconocida, se acepta que el sistema inmune participa en su patogenia, y puede ocurrir en personas de cualquier edad, pero es más frecuente hacia los 40 años. Las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad también suelen ser las correspondientes a la afección de las vías respiratorias superiores, que se pueden asociar a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. Desde el inicio o bien a lo largo de la evolución suelen aparecer alteraciones en otras localizaciones anatómicas, entre las que destacan las renales, las articulares, las cutáneas, las oculares y las neurológicas. Las vías respiratorias superiores se afectan en más del 90% de los pacientes, con desarrollo de sinusitis crónica (forma más frecuente de presentación), rinitis, otitis media, estenosis traqueal, se han descrito ulceraciones nasales, perforaciones del tabique nasal y deformidades de la nariz en silla de montar. En los pulmones se observan alteraciones radiológicas en la mayoría de los pacientes (más del 85% de los casos) en forma de infiltrados pulmonares múltiples y nódulos (o ambos) con elevada tendencia a la cavitación, no migratorios; es la vasculitis que más frecuentemente afecta al pulmón. Suele haber anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis, neutrofílica sin eosinofilia y trombocitosis con elevación de la eritrosedimentación. Se pueden observar hipergammaglobulinemia (iga) y positividad del factor reumatoide con negatividad de los anticuerpos antinucleares (ANA).⁵⁻⁷

Al tratarse de dos enfermedades cuyos síntomas iniciales son manifestaciones respiratorias superiores con afectación nasal se hace imprescindible tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes que así se presentan. El granuloma letal de línea media es una enfermedad poco vista en este medio y de escasa bibliografía. Enfrentar esta experiencia motivó la presentación de esta paciente.

PRESENTACIÓN DE LA PACIENTE

Paciente femenina de 63 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada con clortalidona. Comenzó con secreción nasal fétida y dolor facial, síntomas que se interpretaron como una sinusitis con formaciones polipoideas en las fosas nasales. Con el empeoramiento de los síntomas se decidió el tratamiento quirúrgico: se observaron unas lesiones úlcero necróticas en las fosas nasales de las que se tomó muestra para biopsia, que resultó en

abundante tejido necrótico y sospecha de vasculitis necrosante granulomatosa; ante estos datos se pensó en una vasculitis de Wegener con afección nasal. Se trató con ciclofosfamida y prednisona, pero no se obtuvo mejoría. En el transcurso de seis meses desarrolló lesiones úlcero necróticas en toda la nariz que involucraban tejido cutáneo (figura 1) y paladar (figura 2).



Figura 1. Lesiones úlcero necróticas en toda la nariz



Figura 2. Lesiones úlcero necróticas en el paladar

Así llegó al Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milán Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara; fue valorada por Especialistas de Medicina Interna, Cirugía Máxilo Facial y Reumatología quienes, al observar la afectación facial con necrosis de toda la piel que recubría la nariz y el edema peripalpebral y el del labio superior con ulceraciones necróticas del paladar, sospecharon la posibilidad de un granuloma letal de la línea media con sepsis bacteriana sobreañadida a las lesiones. Se le realizaron los siguientes estudios:

Hematocrito: 0.33vol%
Conteo de plaquetas: $380 \times 10^9/l$
Leucocitos: $9 \times 10^9/g/l$,
polimorfonucleares: 0.72, linfocitos:
0.27, eosinófilos: 0.01
Glicemia: 4.9 mmol/l
Creatinina: 134 micromol/l
Lipidograma: colesterol 3.7 mmol/l,
triglicéridos 1.5 mmol/l
Lipoproteínas de muy baja densidad
(VLDL): 0.6
Proteínas totales: 53.6g/l
Albúmina: 31.4g/l
Globulinas: 22g/dl
Transaminasa glutámico pirúvica:
49.6u/l
Transaminasa glutámico oxalacética:
45u/l
Fosfatasa alcalina: 98UI/l
Creatininfosfoquinasa: 67u/l
Lactatodeshidrogenasa (LDH): 283u/l

IgA: 1.9, IgG: 6.7, IgM: 1.5, C4: 0.1
Cituria: proteínas 0, hematíes 0,
leucocitos 10000, cilindros 0
Conteo de Addis: proteínas 0,
linfocitos 18000, hematíes 360,
cilindros 0
Proteinuria de 24 horas: negativa
Exudado faríngeo: flora normal
Conteo de reticulocitos: $17 \times 10^{-3}/l$
Lámina periférica: tipocromía,
policromatofilia, anisopoiquilocitosis
Leucocitos y plaquetas: normales
Eritrosedimentación: 12mmh
Calcio: 2.1mmol
Fósforo: 1.1mmol/l
Células de lupus eritematoso (LE):
negativas
Anticoagulante lúcido: negativo
ANA negativo, Ancapr3, mpo y
membrana basal glomerular (método
RAI y ELISA): negativos

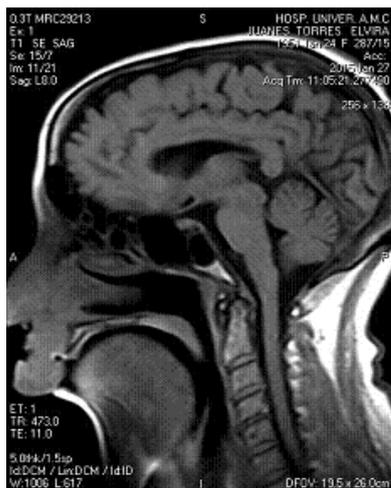


Figura 3. Resonancia magnética nuclear de cabeza y cara

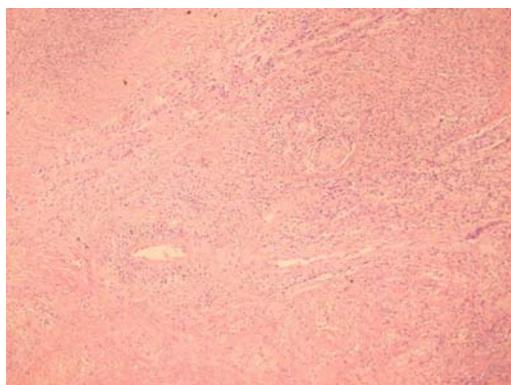


Figura 4. Linfoma T angiocéntrico, nótese el infiltrado de linfocitos atípicos con angiocentricidad y angioinvasión. H/Ex40

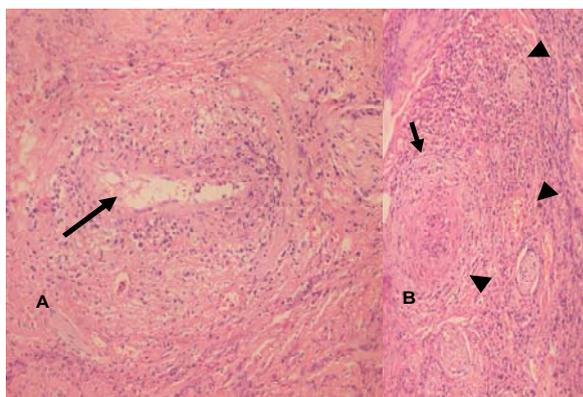


Figura 5. Linfoma T angiocéntrico.
A: células linfoides atípicas con prominente fenómeno de angioinvasión/ angiodestrucción (flecha)
B: células linfoides con fenómeno de neurotropismo (cabezas de flechas), nótese también a la izquierda vaso sanguíneo con obliteración de su luz secundaria a angiodestrucción (flecha) H/Ex200

Baciloscopia para *Mycobacteria leprae*: negativa

Radiografía de tórax posteroanterior y ultrasonidos abdominal y ginecológico: sin alteraciones.

Resonancia magnética nuclear de cabeza y cara: llamó la atención una imagen hiperintensa en Flair que comprometía el techo de ambas fosas nasales; en corte sagital medía 4.4x4.2cm e impresionaba erosionar el piso de las celdas etmoidales anteriores. Se apreció un aumento de las partes blandas en ambas regiones periorbitarias. Los senos maxilares, esfenoidal y frontal, normales. Se sugirió como diagnóstico radiológico un proceso inflamatorio de fosas nasales y celulitis orbitaria (figura 3).

Cultivo de secreciones nasales: se aisló *Escherichia coli*, sensible a ceftriaxone.

Se indicó tratamiento y hubo mejoría de la sepsis sobreañadida al proceso úlcero necrótico; además se usó un esteroide endovenoso, la dexametasona.

Obtenidos estos estudios que no reflejan afectación pulmonar ni renal, frecuentes en la vasculitis de Wegener, y ante la necrosis cutánea no característica de esta vasculitis, se decidió repetir la biopsia. El informe patológico describió: mucosa oral con infiltrado celular polimórfico de linfocitos atípicos con fenómeno de angiocentricidad, angioinvasión, angiodestrucción y neurotropismo asociado a extensa necrosis coagulativa y concluyó: linfoma T periférico angiocéntrico (granuloma letal de la línea media) con extensa necrosis (figuras 4 y 5).

La paciente fue transferida al Servicio de Oncología del Hospital Asistencial "Celestino Hernández Rombau" de la Provincia de Villa Clara para iniciar tratamiento con radio y quimioterapia.

Después de cuatro meses bajo este régimen terapéutico no ha tenido mejoría y si un empeoramiento progresivo.

COMENTARIO FINAL

La prevalencia del granuloma letal de la línea media es más alta en Asia, México, Guatemala y Perú que en Occidente;^{1,8} es importante considerarla entre los diagnósticos diferenciales en lesiones centofaciales. Las formas de presentación clínica más típicas referidas son la obstrucción nasal y la tumefacción facial; las lesiones son destructivas, pueden estar restringidas a la cavidad nasal o afectar a estructuras adyacentes, la afectación de ganglios y los síntomas sistémicos son poco frecuentes,^{3,4} como en esta paciente.

El diagnóstico de las lesiones destructivas centofaciales se basa en la clínica y en los hallazgos histopatológicos. Suele ser difícil pues clínicamente es inespecífico; histológicamente produce extensa necrosis, generalmente presenta invasión vascular y presencia de células inflamatorias. Los hallazgos clínicos e histopatológicos inespecíficos, por lo general, hacen necesaria la toma de varias muestras de biopsia para llegar al diagnóstico.⁹ En esta paciente había una lesión destructiva medifacial, sin afectación sistémica y con hallazgos inespecíficos en los estudios de imagen; sin embargo, existía una considerable sospecha clínica de esta enfermedad, por lo que se insistió en los resultados. Finalmente los hallazgos histopatológicos concluyeron en linfoma T periférico angiocéntrico (granuloma letal de la línea media). Ante un cuadro clínico similar también se deben excluir una serie de enfermedades infecciosas (histoplasmosis, blastomicosis, coccidiomicosis, lepra, tuberculosis, sífilis, leishmaniasis y rinoescleroma).^{2,3}

Los rasgos histopatológicos de la vasculitis de Wegener en la biopsia típica casi siempre muestran vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de las vías respiratorias superiores, especialmente las de los senos paranasales y la nasofaringe, por lo general revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con o sin vasculitis. Muchos de estos pacientes manifiestan signos y síntomas importantes del aparato respiratorio superior, como dolor y secreción de los senos paranasales, secreción purulenta o sanguinolenta por la vía nasal, con o sin úlceras de la mucosa nasal, manifestaciones que iniciaron los síntomas de esta paciente. Es por ello de especial interés la distinción con el granuloma letal de la línea media, que forma parte del amplio grupo de las enfermedades destructivas de la línea media. Este proceso causa una extraordinaria destrucción y mutilación de los tejidos de las vías respiratorias superiores situados en la línea media, los senos paranasales entre ellos. Con frecuencia se produce erosión de la piel de la cara, un fenómeno que es sumamente raro en la vasculitis de Wegener,¹⁰ como sucedió con esta paciente. Con un inicio muy similar en los síntomas de estas dos enfermedades, que requieren diferente tratamiento, es necesario alertar la toma de biopsia de tejido factible para el correcto análisis anatomopatológico y reevaluar el diagnóstico según la evolución del caso al identificar las diferencias entre el comportamiento de estos dos padecimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gálvez Mendoza MV. Granuloma letal de línea media [Internet]. Tamaulipas, A.C: LinkedIn Corporation; © 2015 [citado 12 Feb 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/markhughalvhez/granuloma-letal-de-lnea-media>
2. Chavarriaga MC, Moreno X. Linfoma nasal de células T asesinas naturales [Internet]. Colombia: Universidad Médica Bogotá; 2011 [citado 14 Feb 2015]. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v52n1/LINFOMA%20NASA.pdf>
3. López Vega H, Morales Wong MM, Gómez Hernández MM. Granuloma Letal de la Línea Media. A propósito de un caso. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía patológica [Internet]. 2006 [citado 14 Feb 2015]. Disponible en: <http://conganat.cs.urjc.es/ojs/index.php/conganat/article/view/164/136.html>
4. Parets Sardiñas M, Ricardo Verdecia C, Alarcón Reyes F, Sánchez Martínez MN. Granuloma letal de línea media: experiencia con un paciente. Rev Cubana Enferm [Internet]. 2000 May-Ago [citado 12 Feb 2015]; 16(2): [aprox. 1 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192000000200008&nrm=iso
5. Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. Gac Méd Méx [Internet]. 2009 [citado 15 Feb 2015]; 146(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n2/40_vol_145_n2.pdf
6. Paz Sendín L, Gómez Morales L, Hernández González G, González Torres R, Munster Infante A, Rodríguez Rivera L. Granulomatosis de Wegener con manifestaciones neurológicas. A propósito de un caso. Rev Cubana Med [Internet]. 2001 [citado 15 Feb 2015]; 40(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol40_3_01/med09301.htm
7. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, Hebert D, Thorner PS, Laxer RS, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. Arthritis Care & Research [Internet]. 2007 May [citado 15 Feb 2015]; 57(5): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22774/full>
8. Rengifo Pinedo L, Cortez Franco F, Carayhua Perez D, Ontón Reynaga J, Moreno Sánchez M. Linfoma nasal de células t/natural killer. reporte de un caso. Dermatol Perú [Internet]. 2007 [citado 15 Feb 2015]; 17(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v17_n2/pdf/a06v17n2.pdf
9. Valdez L, Andrade V, Nellen H, Halabe J. Síndrome destructivo de la línea media. Rev Fac Med UNAM México [Internet]. 2003 Mar-Abr [citado 15 Feb 2015]; 46(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-2/RFM46205.pdf>
10. Harrinson. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México D.F: The McGraw-Hill Interamericana; 2008.

Recibido: 18-2-2015

Aprobado: 6-4-2015

Dianelí Lorely Reyes Hernández. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Millán Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000
dianelirh@hamc.vcl.sld.cu