

Granuloma letal de la línea media. A propósito de un caso

Mollinedo Rocha Mercedes Eliana^I, Colque Cano Mariza Wendy^I, Coila Saca Yely Patricia^I, Colque Colque Vladimir^I,
Guzmán Mónica^{II}

Lethal midline granuloma. A Case Study

^I Estudiante de Medicina,
Universidad Mayor de San
Andrés.

^{II} Médico Hematólogo, Servicio
de Hematología, Hospital de
Clínicas. Cátedra de Hematología,
Fac. Medicina-UMSA.

Recibido:

✉ Junio de 2010.

Aceptado:

✉ Julio de 2010.

Correspondencia:

✉ M. Eliana Mollinedo R.

E-mail:

✉ eliana_m15@hotmail.com.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 31 años de edad, con ausencia de úvula, con lesión infiltrativa hacia paladar blando y pilares posteriores, con áreas de costras hemáticas y micro-adenomas cervicales. La Biopsia de la lesión en el paladar blando reportó denso infiltrado difuso predominantemente de linfocitos pequeños y figuras de mitosis atípicas. Este infiltrado se extiende hasta la hipodermis, diseminándose alrededor de las glándulas salivales pequeñas. Las células neoplásicas fueron intensamente positivas para CD45, CD43, CD3, CD20, hallazgo compatible con un Linfoma T de alto grado de malignidad vinculable con Granuloma letal de la Línea Media. Esta es una enfermedad progresiva que destruye nariz, senos perinasales, paladar y otras estructuras faciales, poco frecuente y que puede ser producida por diferentes enfermedades infecciosas, neoplásicas, autoinmunes e idiopáticas. La mayoría de los pacientes portadores de ésta tienen una evolución a corto plazo.

Palabras claves: Linfoma T de alto grado, Granuloma letal de la línea media.

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) de células T, son enfermedades malignas poco comunes. La clasificación actual WHO/EORTC⁽¹⁾ (World Health Organization/European Organization for Research and Treatment of Cancer), reconoce 10 entidades clínico patológicas diferentes, estas entidades tienen una única característica y requieren individualizar el diagnóstico y el tratamiento de los mismos. Se plantea en la actualidad que el LNH favorece la aparición del Granuloma Maligno medio facial^(2,3). Los que se originan fuera del tejido ganglionar se denominan extranodales y representan el 25% de los casos; de ellos el 8% se localizan en cabeza y cuello. Dentro de éstos, la situación más frecuente es en el anillo de Waldeyer, a nivel de la amígdala palatina, seguido de la rinofaringe y la amígdala.

El Granuloma Letal de Línea Media (GLM) es una entidad infrecuente descrita por primera vez en 1897 por McBride.^(4,5) Se trata de un proceso granulomatoso y necrótico, que de forma progresiva destruye la nariz, senos perinasales, paladar y otras estructuras faciales. La mayoría de los pacientes tienen una evolución fatal a corto plazo llegando hasta en menos de un año y ésta ocurre por caquexia, infecciones secundarias o hemorragias incoercibles⁽⁶⁻¹⁰⁾. Predomina en el sexo masculino 3:1 entre los 30 - 50 años. Se ha dividido la enfermedad en tres fases: una prodrómica, una necrótica destructiva y una última de deterioro gradual.⁽¹¹⁾

En cuanto a su etiología, se le atribuyen causas autoinmunes, neoplásicas, infecciosas (virus de Epstein-Barr) e idiopáticas, ninguna de éstas específica ni totalmente comprobada.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Las biopsias son frecuentemente negativas de tumor y el diagnóstico histológico se dificulta por necrosis y sepsis local.^(1,5) Se ha demostrado que la mayoría de los casos son linfomas malignos de células T o un proceso transicional entre la proliferación linfoide atípica y el franco linfoma maligno. El diagnóstico certero se realiza actualmente por estudios inmunofenotípicos, genotípicos e inmunohistoquímicos.⁽⁴⁾

El GLM siendo una enfermedad poco vista en nuestro medio, merece un estudio detallado que conduzca a un diagnóstico y tratamiento precoz para lograr un mejor pronóstico en estos pacientes.

ABSTRACT

A case of a male patient, 31 years old, that has no uvula, with infiltrative lesion into the soft palate and posterior pillars, with areas of hematic crusts and micro-adenomas in the neck. The biopsy of the lesion in the soft palate reported dense diffuse infiltrate of small lymphocytes and atypical mitotic figures. This infiltrate extends to the hypodermis, spreading around the small salivary glands. The neoplastic cells were strongly positive for CD45, CD43 and CD3, CD20, which is compatible with a T cell lymphoma high grade malignant, related with Lethal Midline Granuloma. This is a progressive disease that destroys the nose, sinuses, palate and other facial structures, uncommon and that can be associated with various.

Keywords: T cell lymphoma high grade malignant; Lethal Midline Granuloma.

CASO CLINICO

Enfermedad Actual:

Paciente masculino de 31 años de edad con un cuadro clínico de 5 meses de evolución, que inició con dolor en faringe de intensidad creciente, odinofagia, cefalea holocraneana pulsátil de moderada intensidad y otalgia bilateral, motivo por el cual acude en dos ocasiones a un Centro de Salud donde es tratado con antiinflamatorios y antibióticos, sin mejoría alguna. Posteriormente se añade disfonía y el dolor faríngeo se intensifica. Los últimos dos meses el cuadro se asocia a tos productiva con expectoración mucopurulenta, alzas térmicas no cuantificadas y gran compromiso del estado general además de hiporexia. Acude al Hospital de Clínicas de la Ciudad de La Paz con el diagnóstico presuntivo de Difteria y sospecha de Leishmaniasis mucosa. Recibe soluciones parenterales, penicilina sódica, fluconazol, nistatina, doxiciclina y analgésicos, con leve mejoría, sin embargo solicitan valoración con Otorrinolaringología por la persistencia de disfonía y dolor faríngeo, donde se realiza PCR (reacción en cadena de polimerasa) para Leishmania, resultado que fue positivo, con lo que se decide iniciar tratamiento con Glucantime. A la vez se le realiza biopsia cuyo informe reporta Linfoma No Hodgkin de células T de alto grado de malignidad vinculable con granuloma de la línea media, por lo que se suspende el tratamiento para Leishmaniasis y se lo transfiere al Servicio de Hematología.

En el **examen físico** se aprecian piel y mucosas ligeramente pálidas y deshidratadas. Lengua con saburra, ausencia de úvula, orofaringe congestiva eritematosa, con infiltración hacia paladar blando y pilares posteriores, secreción fétida blanquecina, con costras hemáticas.

Voz nasal. Fosas nasales con sinequias turbinoseptales y secreción mucosa amarillenta. En región cervical, se evidencian microadenomas cervicales.

Estudios Realizados e interconsultas:

Lab: Hto: 35%, Hb: 11.2 g/dL, GR: 3.7600.000/mm³, VES: 95mm. Examen inmunohistoquímico: Mucosa bucal con Infiltrado de PMN en la periferia por necrosis y restos de epitelio mucoso. El estroma muestra denso infiltrado difuso predominantemente de Linfocitos pequeños de núcleos hiper cromáticos, pleomórficos, presencia de células histiociformes y plasmocitoides y figuras de mitosis atípicas. Este infiltrado se extiende hasta la hipodermis, diseminándose alrededor de las glándulas salivales pequeñas. Las células linfoides atípicas son intensamente positivas para CD45, CD43 y CD3, CD20, por lo que los hallazgos inmunohistoquímicos son compatibles con un Linfoma T de alto grado. Interconsultas: Con el Servicio de Infectología y Dermatología, con sospecha de Difteria y Leishmaniasis respectivamente; con Cardiología que determina Taquicardia Sinusal importante e Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) severa.

Diagnóstico

Según la clínica y los hallazgos patológicos e inmunohistoquímicos, el paciente es diagnosticado de *Linfoma*

No Hodgkin variedad T de alto grado de malignidad, vinculado a Granuloma de la línea media. El paciente también cursa con deshidratación moderada, desnutrición pluricausal y anemia clínica.

Diagnóstico Diferencial

Granulomatosis de Wegener: Clínicamente muy similar, sin embargo, a diferencia del GML, esta entidad afecta también al pulmón y riñón produciendo infiltrados con vasculitis diseminada de pequeños vasos. ⁽¹⁶⁾ **Leishmania mucosa:** Entidad rara, y en nuestro paciente hay sospecha de dicha entidad por el antecedente de haber estado en zonas endémicas, sin embargo, el diagnóstico molecular, frotis y test de ELISA fueron negativos aunque la Inmunofluorescencia resultó positiva. **Sífilis secundaria.** ⁽¹⁷⁾



Fotografía 1. Paciente de 31 años con Granuloma Letal de la Línea Media al inicio de CHOP



Fotografía 2. Paciente de 31 años con Granuloma Letal de la Línea Media después de 3 semanas del inicio de CHOP

Tratamiento y Pronóstico

El paciente inició tratamiento con el esquema quimioterápico CHOP (ciclosporina, hidroxidancorubicin, oncovin/vincristina y prednisona) cada 21 días por 6 ciclos. La respuesta al primer ciclo fue positiva, evidenciándose cambios macroscópicos de regresión de la región afectada (**Ver Fotografía 1 y 2**). A pesar que se espera buena tolerancia a esta combinación, se debe estar alerta a la aparición de náuseas, vómitos, cistitis hemorrágica, alopecia y neutropenia.

El pronóstico en este paciente es reservado debido a que el diagnóstico no fue del todo oportuno, lo que permitió el avance de las lesiones; sin embargo es favorable la buena respuesta evidenciada al inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

Existen pocos informes en la literatura sobre el Granuloma Letal de la Línea Media. Durante muchos años, fue confundido con la Granulomatosis de Wegener e inclusive eran términos indistinguibles, pero hoy en día se sabe que son dos entidades con enfoques diferentes pues el grado de afectación de la primera sólo se limita al tracto respiratorio superior, mientras que la segunda afecta el pulmón produciendo infiltrados con vasculitis diseminada de pequeños vasos.⁽¹⁸⁾

En la actualidad, más de 90 años después de su descubrimiento no se conoce aún cuál de las teorías que explican su origen es la real. En este caso probablemente pudo haber sido un foco infeccioso.

Es de interés destacar que el paciente de estudio presentó las 3 fases que se han descrito en esta enfermedad. En primer lugar, se presentó con congestión nasal y rinorrea mucopurulenta, características éstas pertenecientes a la fase prodrómica. En las 3 a 4 semanas posteriores se describen tumoraciones infra y supraorbitarias a ambos lados de la nariz con edema de cara. Como se observa, la segunda fase se caracteriza por una aumentada actividad inflamatoria, tumoraciones, erosión, fístulas y hasta ulceración de la nariz, paladar y estructuras adyacentes incluyendo senos paranasales. La tercera fase se demuestra por el deterioro del estado general del paciente.

Hay que enfatizar que muchas veces las pruebas de laboratorio confunden el diagnóstico de un paciente. En este caso, la serología para Leishmaniasis llevo incluso a iniciar el esquema de tratamiento para esta entidad, sin embargo, fue un factor más que retraso el inicio de el esquema quimioterápico correcto. A pesar de tratarse de una enfermedad de rápida y fatal evolución, la falta de un diagnóstico certero precoz seguramente contribuyó a la evolución de la enfermedad, que de hecho se refleja en el pronóstico del paciente.

En cuanto al tratamiento, es posible también utilizar radioterapia por su localización. Se decide el esquema CHOP por experiencia en el Servicio. También se han usado los citostáticos y esteroides con resultados poco alentadores.⁽¹⁹⁾

Finalmente, es importante que reflexionar a profesionales médicos sobre esta terrible enfermedad, no obstante lo raro de su frecuencia, ya que su rápido progreso pone en peligro la vida del paciente en un período muy corto si no se instaura un tratamiento adecuado.⁽²⁰⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Willemze R., y cols. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 15 May 2005, Vol. 105, No. 10, pp. 3768-3785.

- (2) Wolf S. Wegener's granulomatosis and midline granuloma in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. McGraw-Hill Book Company, 1983. 1255-1257.
- (3) Bogaert H. Granuloma maligno medio facial. *Dermatología*. 1973, pág. 282.
- (4) McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryng and Otol*, 1897, 12:64.
- (5) Harold C y cols. Idiopathic lethal granuloma of the nose and face. *J Laryng and Otol*, 1965, 51:461-469.
- (6) Wilson W, Montgomery W. Infecciones y granulomas de las vías aéreas nasales y senos paranasales. En Paparella MM *Otorrinolaringología*. 2ed T3 Ciudad de La Habana: Científico Técnica; 1983. pp 1964-1965.
- (7) Novoy A. Granulomatosis de Wegener. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 2ed T3. La Habana: Editorial Médicas, 1998 pp. 1727-1730
- (8) Ballenger JJ. Granulomatosis de Wegener. de la nariz, garganta y oído. 2ed T1. La Habana. Científico Técnico. 1981. pp. 311-312.
- (9) Ballenger JJ. Granuloma letal de la línea media En: *Enfermedad de la nariz, garganta y oído. Actualización La Habana*. Editorial Científico Técnico; 1992
- (10) The Otolological Manifestations of Wegener's Granulomatosis. *J Laryngol otol* 108:144-146.1994.
- (11) Seward JP: Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. *J Laryng and Otol*, 1933, 48:657.
- (12) Pinzon A y cols. Granuloma Maligno Facial. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1987 sept. -oct.; 38(5): 307-309.
- (13) Thomas J y cols. Wegener's Granulomatosis and Polymorphic Reticulosis. Two diseases or one? *Archives of Otolaryngology*. 1981 March ; 103(3):141-144.
- (14) Peral B., Galdeano M. "Linfoma angiocéntrico centrofacial", *Patología cervical y facial*, 2005.
- (15) Brunner LS, Suddarth DS. *Manual de enfermería médica quirúrgica*. 4ta ed. México, D.F.: 1984; vol 1:265-6.
- (16) Farreras S. *Medicina Interna*. 16 ed. Granulomatosis de Wegener, Pag 1125-1126. Madrid, 2002.
- (17) Dennis L. Kasper, y cols. "HARRISON Principios de medicina interna", 16ª edición, cap.196, p.6896-6909
- (18) Wolf S: Wegener's granulomatosis and midline granuloma in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. McGraw-Hill Book Company, 1983. 1255-1257.
- (19) Melnyk A, Rodríguez WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-4520.
- (20) Ballenger JJ: Granulomatosis crónicas de la nariz, gurganta y oído. *Enfermedades de la nariz, garganta y oído*. Ed. Jims, Barcelona, 1970, cap. 22, pp. 265-275.

No se declaró conflicto de intereses de parte de los autores.