

GRANULOMA DE LINEA MEDIA EN LA REPUBLICA DOMINICANA. A PROPOSITO DE TRES CASOS – REVISION DE LA LITERATURA.

* Carmen Z. Lemus
* Fernando A. Pujol M.
* Nelda M. Méndez G.
** Alfeed Staffeld M.

El Granuloma Letal de Línea Media es una enfermedad rara, progresiva, destructiva y horriblemente desfigurante, que envuelve la nariz, senos paranasales y tejidos faciales.

En el presente trabajo nos proponemos llamar la atención de nuestros colegas sobre esta entidad, poco conocida y aún no bien estudiada. A la vez, hemos querido ser los primeros en reportar la existencia de esta enfermedad en la República Dominicana.

Presentaremos 3 casos de Granuloma Letal de Línea Media diagnosticados en el Instituto Dermatológico, ilustrando sus hallazgos clínicos y evolución.

PRESENTACION DE CASOS:

A continuación expondremos tres casos, en los cuales no ha habido dudas con respecto al diagnóstico.

CASO No.1

Paciente masculino de raza negra, que a la edad de 5 años fue llevado a un hospital local por presentar aflojamiento y caída de los incisivos superiores. Fue referido a otros centros de salud, sin que se determinara su etiología ni se obtuviera mejoría alguna. Poco tiempo después le comenzó rinitis mucopurulenta constante que no mejoró con ningún medicamento.

En agosto 1975 fue internado en el Hospital Dr. Ramón de Lara por presentar tumoración de maxilar superior izquierdo de 3 meses de evolución. Esta fue descrita como una masa dura, fija y no dolorosa, que producía levantamiento del ala nasal del mismo lado.

Una radiografía de senos paranasales mostró opacidad del seno maxilar izquierdo.

Los resultados de laboratorio fueron:

Tiempo de sangría: 1 min. 25 segs.

Tiempo de coagulación: 3 min. 35 segs.

Glóbulos blancos: 6,000 x mm³.

Neutrófilos: 50 o/o.

Linfocitos: 45 o/o.

Eosinófilos: 5 o/o.

Hemoglobina: 12.7 g. o/o

Hematócrito: 38 o/o.

Uroanálisis: Negativo.

Coprológico: Ascaris lumbricoides 2 – 3 por campo.

Trichuris trichiura 2–3 por campo.

En esta ocasión no recibió tratamiento.

Varios meses más tarde (19–5–76) fue llevado al Instituto Dermatológico por edema, enrojecimiento y deformación nasal. Esta lesión se inició del lado derecho, alcanzando luego los labios y posteriormente la región nasal izquierda. La historia no reveló antecedentes familiares de importancia. Al examen físico se demostró que la lesión era dolorosa a la presión y se observó ligera descamación. El resto del examen fue negativo. Los análisis de laboratorio revelaron:

Uroanálisis y coprológico: Negativos.

VDRL: No reactivo.



FIG. No. 1

Velocidad de eritrosedimentación: 60 mm.

Glóbulos rojos: 3.4 millones.

Hemoglobina: 9.8 g. o/o.

Hematócrito: 32 o/o.

Glóbulos blancos: 6,700 x mm³

PMN 54 o/o.

Linfocitos 43 o/o.

Eosinófilos 3 o/o.

Glicemia: 100 mg. o/o.

PPD: Negativo.

Radiografía de tórax: No evidencia de patología.

Una biopsia de la mejilla izquierda reveló: "Epidermis con pequeñas zonas aplanadas. En dermis: extensión su porción profunda de densos infiltrados que se disponen formando un nódulo, constituido por numerosos histiocitos, habiendo además linfocitos, neutrófilos y algunos eosinófilos. Hay numerosas células mononucleares atípicas y algunas células gigantes multinucleadas. Algunos vasos muestran pared engrosada y endotelio prominente.

Diagnóstico histopatológico: Granuloma Centrofacial.

Fue internado en el Hospital Francisco Moscoso Puello (2-8-76). Durante su estadía sólo recibió tratamiento para la anemia, consistente en vitamina B₁₂ y sulfato ferroso. Las lesiones faciales continuaron empeorando, impidiéndole respirar a través de la nariz. El paciente se mostraba angustiado.

Al egreso, su estado general había empeorado y la enfermedad

* Médicos Internos Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

** Profesor de Medicina Interna Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

había progresado en relación al momento del ingreso.

El 20-9-76 se inicia tratamiento con citotóxicos en el Hospital Dr. Ramón de Lara, a base de:

- 1) Metotrexato: 10 mgs. E.V. cada 5 días.
- 2) Azatioprina (Immuran): 50 mg. al día V. O.
- 3) Prednisona: 5 mg. cada 12 horas.

El siguiente ciclo terapéutico fue administrado un mes más tarde:

- 1) Ciclofosfamida (Endoxan): 100 mg. E.V.
- 2) Prednisona: 5 mg.
- 3) Azatioprina (Immuran): 50 mg al día V. O.

Se le hizo un estudio hematológico que reveló: Determinación del Grupo Sanguíneo (en lámina y tubo): B Determinación del Factor Rhesus (en lámina y tubo): Positivo (Anti-D). Dosificación de Hemoglobina (Fotocolorimétrico): 80 o/o (11.6 g. o/o). Conteo de Glóbulos Rojos: 3,745,000 x mm³. Hematócrito o Volumen Globular (Wintrobe): 35 o/o. Valor Globular: 1.0. Coeficiente de coloración (Hb_c): 34. Índice colorimétrico: 1.05. Promedio del Diámetro Unicorpuscular Medio: 7.8 micras. Diámetro Espesor del Eritrocito: 1.98 micras. Volumen Globular Medio: 94 micras cúbicas. Hemoglobina Globular Media: 31 micromicrogramos. C. Hemoglobina Globular Media: 33 o/o. Eritrosedimentación en una hora (Wintrobe): 41 mm. Eritrosedimentación en una hora (Corregida): 21 mm. Investigación de Hematozoarios de Laveran (frotis): No se observan. Investigación de Células Falciformes: Negativa a las 24 horas. Tipo de Anemia encontrado en el estudio: Normocítica Normocrómica. Conteo de Glóbulos Blancos: 10,000 x mm³. Recuento proporcional y Diferencial de Leucocitos (según Schilling):

Mielocitos: 00.0 o/o. Juveniles: 00.0 o/o. Bastones: 00.0 o/o. Segmentados: 27.0 o/o. Eosinófilos: 10.0 o/o. Basófilos: 00.0 o/o. Linfocitos: 58.0 o/o. Monocitos: 5.0 o/o. Formas Inmaduras Especificadas: 00.0 o/o.

Estudio Morfocitológico de los Eritrocitos (en frotis sin oxalatos) Reticulocitos: 6 o/o. Anulocitosis: No se observa. Anisocitosis: Marcada. Poiquilocitosis: Algunos. Ovalocitosis: No se observa. Policromatofilia: No se observa. Otras formas: Formas irregulares: Bastantes. Drepanocitosis: No se observa. Células en Diana: Bastantes. Macrocitosis: No se observa. Microcitosis: No se observa. Megalocitosis: No se observa.

Normoblastosis: No se observa.

Exámenes Complementarios del Estudio Hematológico:

Conteo de Plaquetas en cámara: 350,000 x mm³ (método directo).

Estudio morfológico de las Plaquetas: Normal.

La interpretación del hematólogo fue la siguiente:

"Cuadro hemático que exhibe Anemia Normocítica Normocrómica. Este tipo de anemia es frecuente en los trastornos dermatológicos. Se puede observar que existe linfocitosis con eosinofilia de 10 o/o y un tiempo de sedimentación ligeramente acelerado".

En Enero de 1977 se repitió la administración de Metotrexate, Azatioprina y Prednisona. La deformidad facial aún persistía. Una radiografía de cara reportó buena conservación de elementos óseos.

En Octubre de 1977 fue remitido al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, con fines de tratamiento. Durante su internamiento presentó epistaxis.

El esquema terapéutico administrado fue el siguiente:

1.—Metotrexate: 200 mg. E. V. disueltos en 1,000 cc. de solución salina en goteo de 12 horas.

2.— Factor citrovorum (Leucovorin): 3 mg. I.M. cada seis horas, comenzando a las seis horas de iniciado el Metotrexate.

3.— Ciclofosfamida (Endoxan): 500 mg. E. V. al día.

Este tratamiento se llevó a cabo mensualmente durante 16 meses. Actualmente el paciente no está recibiendo terapia.

En Noviembre de 1979, cuatro años después del comienzo del cuadro, visitamos al paciente en su residencia de El Bonito, San Isidro. Sus lesiones faciales prácticamente han desaparecido, persistiendo solamente un ligero edema. Su estado de ánimo ha mejorado notablemente y el paciente permanece asintomático.

CASO No.2

Paciente mulato que a los 78 años de edad (1-7-69) se presentó a la consulta con edema localizado a la cara de doce meses de evolución.

El examen físico demostró edema duro del centro de la cara con tórax intenso. No se evidenció ningún otro hallazgo patológico.

Los análisis de laboratorio mostraron:



CASO No.2

Coprológico: Uncinarias abundantes. Uroanálisis: Negativo. Glóbulos rojos: 2.8 millones. Hemoglobina: 52 o/o. Glóbulos blancos: 6,000 x mm³. PMN: 58 o/o. Linfocitos: 28 o/o. Eosinófilos: 12 o/o. Monocitos: 2 o/o. VDRL: Reactivo 1 dilución.

Se le practicó una biopsia de la región frontal, la cual fue descrita como sigue: "Las secciones muestran piel con epidermis ligeramente atrófica. El dermis medio presenta un denso infiltrado inflamatorio compuesto por plasmocitos, eosinófilos, neutrófilos e histiocitos. No se observan alteraciones vasculares en este tejido.

Diagnóstico histopatológico: Muy sugestivo de Granuloma Centrofascial".

El 12-8-69 fue internado en el Hospital Militar Dr. Ramón de Lara con fines de chequeo general. Refirió sensación de calor en la cara. No presentaba dolor. El examen físico mostró enrojecimiento y edema de las mejillas. TA: 140/70 mmHg. Temperatura: 37°C.

Los hallazgos de laboratorio fueron:

Glóbulos blancos: 12,700 x mm³. PMN: 47 o/o. Linfocitos: 51 o/o. Eosinófilos: 2 o/o. Hematócrito: 28 o/o. VDRL: No reactivo. Uroanálisis: Negativo. Coprológico: Uncinarias abundantes. Sangre oculta: Positiva.

El 22-8-69 se le hizo un cuadro hemático:

Determinación del Grupo Sanguíneo (en lámina y tubo): A. Determinación del Factor Rhesus o Rh (en lámina y tubo): Positivo (Anti-D). Dosificación de Hemoglobina (Fotocolorimétrico): 52 o/o (7.54 g. o/o). Contaje de Glóbulos Rojos: 3,424,000 x mm³. Valor Globular: 0.70. Promedio del Diámetro Unicorpuscular: 8.8 micras. Diámetro Espesor: 1.55 micras. Hematócrito (Wintrobe): 32 o/o. Volumen Globular Medio: 94 micras cúbicas. Hemoglobina Globular Media: 22 micromicrogramos. C. Hemoglobina Globular Media: 23 o/o. Eritrosedimentación en una hora (Wintrobe): 61 mm. Eritrosedimentación corregida: 30 mm. Investigación de Hematozoarios de Laveran: No se observan. Investigación de Células Falciformes: Negativas a las 24 horas. Tipo de Anemia encontrado: Macroscítica Hipocrómica.

Glóbulos Blancos: 13,000 x mm³.

Recuento Proporcional y Diferencial de Leucocitos (Shilling): Mielocitos: 00.0 o/o. Juveniles: 00.0 o/o. Bastones: 00.0 o/o. Segmentados: 48.0 o/o. Eosinófilos: 28.0 o/o. Basófilos: 1.0 o/o. Linfocitos: 21.0 o/o. Monocitos: 2.0 o/o.

Estudio Morfocitológico de los Eritrocitos (en frotis sin oxalato): Anulocitosis: Marcada. Anisocitosis: Marcada. Ovalocitosis: Marcada. Reticulocitosis: 1 o/o. Eritrocitos: Algunos. Formas irregulares: Algunas. Poiquilocitos: Escasos.

Exámenes Complementarios del Estudio Hematológico: Dosificación de Sólidos Totales: 8.2 g. o/o. Dosificación de Proteínas Totales: 6.8 g. o/o.

El comentario del hematólogo fue: "Cuadro Hemático que exhibe Anemia Macroscítica Hipocrómica. Este tipo de anemia es frecuente en las anemias por mala absorción y se observa en algunos tipos de carcinomas. Como se puede ver, hay leucocitosis con marcada eosinofilia".

Durante su estadía en el hospital presentó epistaxis en dos ocasiones a consecuencia de rotura de capilares de la mucosa nasal.

Antes de iniciarse la terapia con citotóxicos, el edema de la región

centrofacial continuó aumentando, y el paciente refirió parestesia en dicha región.

A los 18 días de hospitalización se comenzó el tratamiento con:

- 1) — Betametasona (Celestone): 4 mg. al día.
- 2) — Metotrexate: 2.5 mg. 3 veces al día.
- 3) — Complejo B: 1 cc. IM al día.

Diecinueve días más tarde (8-9-69) el estado general había mejorado y el edema centrofacial había disminuido, por lo que fue dado de alta con fines de seguir su evolución y tratamiento en el Instituto Dermatológico.

El paciente no regresó a la consulta.

En Noviembre de 1979 el Instituto Dermatológico, a solicitud nuestra, citó al paciente por medio de un telegrama, pero éste no se presentó. Consideramos que debido a su avanzada edad por un lado, y a la falta de tratamiento por el otro, es muy factible que el paciente haya muerto.

CASO No.3

Paciente femenina de 14 años de edad, que en mayo de 1978 consulta por presentar edema y eritema de mejilla derecha y labio superior. Ella había sufrido una operación en la nariz 7 meses antes.

Al examen físico se evidenció edema y eritema que afecta región frontal, región malar derecha y labio superior. Por lo demás el examen fue negativo.

Los hallazgos de laboratorio fueron:

Glóbulos rojos: 4.2 millones. Hemoglobina: 84 o/o. Glóbulos blancos: $8,500 \times \text{mm}^3$. PMN: 64 o/o. Linfocitos: 25 o/o. Eosinófilos: 11 o/o. Velocidad de eritrosedimentación: 65 mm. VDRL: No reactivo. Uroanálisis: Negativo.

Se tomó un fragmento cutáneo de la mejilla derecha, el cual se reportó: "Las secciones muestran piel. La epidermis luce bien conservada. La dermis muestra un severo infiltrado granulomatoso compuesto por polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos, plasmocitos, linfocitos y macrófagos; no se reconocen células gigantes. Se reconocen zonas de necrosis.

Diagnóstico histopatológico: Muy sugestivo de Granulomatosis Centrofacial".

Un mes más tarde, por no encontrarse mejoría, se recomendó internamiento en el Hospital Dr. Ramón de Lara.

La paciente no volvió a la consulta ni se conoce su evolución final.

REVISION Y COMENTARIOS

El Granuloma de Línea Media se conoce desde 1897, cuando Mc Bride lo describió por primera vez. Aparecieron casos esporádicos hasta 1931 cuando Klinger y Ludtke describieron pacientes con granulomas necrotizantes del tracto respiratorio superior.

En 1933, Stewart describió diez casos y dividió la condición en tres fases:

- 1.— Un período prodrómico que duraba meses-años, con secreciones nasales acuosas o serosanguinolentas;
- 2.— Una fase necrótica destructiva, caracterizada por aumentada actividad, con erosión, fístulas, ulceración de la nariz, paladar o estructuras adyacentes, incluyendo senos paranasales, faringe y tráquea;
- 3.— Deterioro gradual, caracterizado por una mayor toxicidad, inanición e infecciones secundarias.

En 1936 y 1939 Wegener encontró tres pacientes con lesiones destructivas de la línea media, granulomas necrotizantes del tracto respiratorio inferior y nefritis asociada. El determinó que esa condición era única y separó la entidad de granulomas específicos y de poliarteritis nodosa.

Blatt y colaboradores estudiaron 176 casos de la literatura médica hasta 1957, y encontraron que aproximadamente 112 cumplían los criterios que ellos asumieron para Granuloma de Línea Media, basados en los trabajos de Ste-

wart, Klinger y Wegener. También reportaron 12 pacientes adicionales, cuyas historias clínicas revelaron 5 muertes y un sobreviviente.

Los hallazgos cutáneos de la Granulomatosis de Wegener fueron enfatizados por Reed y colaboradores en una revisión de la literatura mundial hasta 1962. En esta revisión, el Granuloma de Línea Media se consideró una entidad separada de la Granulomatosis de Wegener.

En los años anteriores a 1968, el Síndrome de Wegener era el único término usado en los expedientes hospitalarios; ésto ha cambiado recientemente. En la Clasificación Internacional de Enfermedades, adaptada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Granulomatosis de Wegener, Angéitís por hipersensibilidad y Granuloma de Línea Media, se catalogan por separado bajo el encabezado de Poliarteritis Nudosa.

Esta enfermedad ha sido designada con múltiples nombres, lo que ha contribuido a confundir al clínico y oscurecer su patología.

Según Fechner y Lamppin⁵, el término "Granuloma Letal de Línea Media" debe ser usado solamente como una designación clínica, y no como un diagnóstico patológico específico.

La denominación "Reticulosis Maligna de Línea Media" es útil para reflejar la localización clínica y la naturaleza maligna de la enfermedad.

Otros términos que han sido empleados son: Síndrome de Stewart, Granuloma Histiocítico y Pleomórfico no Cicatrizante, Reticulosis Polimórfica, y Granuloma no Cicatrizante de la Naríz. Todos son igualmente aplicables y se refieren a la misma entidad clinicopatológica.

Por ser una enfermedad rara, no hay unidad de criterio en cuanto a distribución por edad y sexo. Según Boyd², puede presentarse a cualquier edad. Sheldon M. Wolff¹¹ refiere que la enfermedad aparece en cualquier raza, más frecuentemente en mujeres y mayormente entre la quinta y sexta décadas de la vida. Por el contrario, Beeson⁴ ha expresado que el Granuloma de la Línea Media suele atacar varones de 20 a 50 años.

En 1972 Fechner y Lamppin⁵ revisaron 62 publicaciones sobre el tema. El análisis de estos casos mostró una preponderancia definitiva en los hombres, 25:5. La edad varió de 21 a 64 años, y casi la mitad de los casos ocurrieron en la quinta década.

Por último, Fauci y Wolff¹¹ estudiaron diez pacientes, en los que la proporción masculino: femenino fue 3:7 y la edad media de instalación fue 41 años, oscilando entre 9 y 59 años.

La etiología del Granuloma de Línea Media es desconocida. Se han postulado varias teorías para explicar su origen, las cuales se pueden dividir en tres grandes grupos:

- 1.— Procesos Infecciosos.
- 2.— Procesos Neoplásicos.
- 3.— Procesos Autoinmunes.

Se han considerado una variedad de microorganismos como posibles agentes causales, entre ellos: Espiroqueta microdentium, Treponema pallidum, y virus. Sin embargo, investigaciones microbianas detalladas no han podido detectar consistentemente la presencia de organismos patogénicos.

Los hallazgos histopatológicos y clínicos de Granuloma de Línea Media han sugerido una etiología neoplásica para dicha enfermedad.

La presencia ocasional de células atípicas con núcleos hiperromáticos ha hecho pensar en Linfoma.

Algunos autores han dividido la enfermedad en: a)—Clásica, b)—Casos no Linfomatosos y c)—Casos con Linfoma.

Kassel y colaboradores sustentaron que además de los casos que eran ejemplos de Linfoma Típico, también los llamados Casos Clásicos de Granuloma de Línea Media representaban un tipo peculiar de Linfoma, que no era reconocible como tal al principio. En la mayoría de las veces, sin embargo, la autopsia no ha revelado evidencia de involucramiento sistémico como uno esperaría si el Linfoma fuera la causa fundamental.

Se han desarrollado interesantes especulaciones concernientes a la posible relación con el Lupus Eritematoso Sistémico y la Periarteritis Nodosa.

Actualmente la teoría más aceptada es que el Granuloma de Línea Media representa una reacción anormal de hipersensibilidad acelerada a un antígeno desconocido.

Se ha sugerido que productos del metabolismo de proteínas anormales, sensibilizan y más tarde interfieren, con la formación del patrón de aminoácidos a nivel del ribosoma, y afectan el equilibrio de la función enzimática en las células. Esto, a su vez, conlleva a lesión tisular y destrucción.

Se postula un proceso de tres fases:

a)— Liberación de aminas y polipéptidos, los cuales afectan la permeabilidad capilar.

b)— Liberación de un activador tipo globulina que induce inflamación endotelial.

c)— Liberación de una enzima proteolítica que promueve la trombosis y necrosis.

Esta enfermedad tiene un período prodrómico de larga duración, caracterizado por tumefacción de la nariz, síntomas de obstrucción nasal, rinorrea purulenta y a veces hemorrágica. En algunos pacientes, el primer síntoma está relacionado a ulceraciones de la mucosa nasal, mucosa gingival o mucosa bucal. Esto puede ocasionar aflojamiento de los dientes, por lo que muchas veces el paciente visita de inicio al dentista.

En raras ocasiones las primeras manifestaciones serán oculares y estarán relacionadas a inflamación conjuntival, que puede llegar a ulcerarse.

En un período de tiempo variable de meses o años, la piel de la nariz y parte interna del párpado enrojece. Más tarde, la tendencia a la necrosis de los vasos sanguíneos causa necrosis de los tejidos blandos o duros, formación de fístulas, destrucción del tabique nasal, paladar blando y duro, senos paranasales y cavidades orbitarias. Se forman úlceras irregulares, profundas y malolientes. Una vez iniciado el proceso ulceroso, la enfermedad progresa rápidamente, las lesiones se extienden a estructuras óseas de la cara, produciendo osteomielitis destructiva, para terminar en necrosis del centro de la cara con deformidad horrorosa de boca, nariz, ojos y maxilar superior. Según el proceso necrótico progresa, los pacientes pueden perder la visión en el ojo afecto, experimentar disfagia y dificultad en el habla. El dolor y la fiebre son variables.

El cuadro final se reduce a una desfiguración total de la cara, con erosión del cráneo y de las grandes arterias.

A pesar de que se han reportado remisiones espontáneas temporales, el Granuloma de Línea Media no tratado es invariablemente fatal. La progresión de esta enfermedad puede ser rápidamente acelerada por procedimientos quirúrgicos

en las áreas afectas. Moschella¹⁰ reportó un caso en el cual empeoraron los síntomas cuando la paciente quedó embarazada.

En caso de infecciones sobreañadidas se ven linfadenopatías regionales; sin embargo, esto no es característico de la enfermedad per se.

El proceso de ordinario no afecta lengua, esófago ni pulmones. Cuando se extiende por debajo del cuello se deben considerar otras enfermedades.

El cuadro clínico del Granuloma de Línea Media puede verse complicado por inanición, hemorragia y procesos infecciosos.

La hemorragia puede ocurrir por erosión de grandes vasos sanguíneos.

Los procesos infecciosos pueden ser: Localizados al área afecta, septicemia y meningitis, en particular cuando el proceso destructor ha puesto al descubierto las meninges. Estas infecciones usualmente son la causa de la muerte.

La lesión del Granuloma de Línea Media se caracteriza por un infiltrado de células inflamatorias normales. El componente neoplásico consiste tanto de células reticulares como de linfocitos. Este carácter polimórfico del infiltrado separa el Granuloma de Línea Media de los tipos monomórficos convencionales de linfosarcoma, en los cuales predomina un solo tipo de células (células reticulares, linfocitos o linfoblastos). En el Granuloma de Línea Media las células tumorales individuales son indistinguibles de las de linfosarcomas convencionales; lo crucial es el polimorfismo. Además, la presencia de células inflamatorias agudas o crónicas en y alrededor del infiltrado tumoral ayuda a distinguir el Granuloma de Línea Media del Linfoma Mixto.

El pleomorfismo de las células individuales se ve tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células. El núcleo varía desde pequeñas formas densas redondas, hasta formas vesiculares de tamaño variable. Las células clasificadas como células reticulares tienen un núcleo grande doblado, con frecuencia arrifonado o multilobulado y ocasionalmente estructuras cromatínicas delicadas. Otras tienen un núcleo grande doblado con cromatina densa. La mayoría de los núcleos tienen uno o más nucleolos.

El citoplasma es perfectamente claro en algunas células. En otras hay encogimiento y condensación que forman hileras irregulares cerca del núcleo, dejando una zona clara periférica con una membrana celular claramente definida. La mayoría de las células tienen un citoplasma delicado que se tiñe ligeramente.

Las células neoplásicas están presentes en amplias áreas, pero les falta la apariencia cohesiva vista en linfosarcomas convencionales. El tejido lesionado puede tener focos de necrosis, especialmente en las áreas ulceradas. También hay pequeñas áreas de necrosis en las porciones más profundas del tumor. La inflamación es prominente alrededor de esas áreas de necrosis, y pequeñas biopsias superficiales puede que sólo incluyan este tipo de tejido no específico. En el pasado esta situación llevó al clínico y al patólogo al diagnóstico de "compatible con Granuloma de la Línea Media". Debido a las implicaciones terapéuticas ya este diagnóstico no es aceptado. Deben hacerse biopsias hasta que se alcance un diagnóstico histológico definitivo.

La inflamación también es prominente dentro del neoplasma, comparado con los linfomas convencionales. De hecho, puede ser un área tan significativa de algunas biopsias que el diagnóstico cierto es oscuro y puede distraer el diagnóstico de neoplasma.

El componente inflamatorio incluye muchos neutrófilos, linfocitos maduros normales y plasmocitos (incluyendo formas nucleadas). Raras veces se ven eosinófilos y células gigantes multinucleadas.

Un factor potencialmente confuso es el hallazgo ocasional de células tumorales perivasculares. De primera intención puede parecer una vasculitis primaria, excepto que las células en y alrededor de la pared vascular son células tumorales, no células inflamatorias normales. Esto puede ser particularmente confuso si hay degeneración de la pared vascular que puede imitar la vasculitis de la Granulomatosis de Wegener. Puede haber algunos neutrófilos en la pared del vaso, pero como también se ven en el infiltrado tumoral, no pueden ser usados como argumento para diagnosticar vasculitis primaria. Los cambios degenerativos de la pared vascular son considerados como cambios secundarios al infiltrado neoplástico. No se parece a la necrosis fibrinoide vista en la Granulomatosis de Wegener.

El examen radiográfico en el Granuloma de Línea Media revela pansinusitis y según la enfermedad progresa, es característica la aparición de destrucción ósea y cartilaginosa en las áreas afectas.

El diagnóstico definitivo del Granuloma de Línea Media puede establecerse exclusivamente mediante el examen anatómopatológico.

Los exámenes de laboratorio no son de ayuda, ya que no son específicos de esta entidad.

La progresión de la enfermedad da lugar a cambios resultantes de procesos inflamatorios en general o infecciones secundarias, tales como: Ligera anemia, leucocitosis, aumento de la velocidad de la eritrosedimentación e hiperglobulinemia.

Sin embargo, Damonkos³, quien sugiere la posibilidad de una relación entre el Granuloma de Línea Media y la Granulomatosis de Wegener, considera el Granuloma de Línea Media como una Granulomatosis de Wegener "limitada" y que cuando ocurre la transición desde la forma localizada de Granuloma de Línea Media a Granulomatosis de Wegener, la prueba de aglutinación de látex se hace positiva.

El diagnóstico diferencial es interesante y extenso. Podemos dividirlo en varios grupos:

1.— Grupo Infeccioso: Amibiasis. Antrox. Blastomicosis. Coccidiomicosis. Leishmaniasis Muco — Cutánea. Lepra. Linfogranuloma. Mucormicosis. Rinoscleroma. Sífilis. Tuberculosis. Frambesia. Bejel. Histoplasmosis. Ficomosis. Miasis.

2.— Grupo Tumoral: Sarcoma de células reticulares. Linfosarcoma. Hodgkin. Micosis Fungoide. Carcinoma Basocelular. Carcinoma Escamocelular.

3.— Vasculitis con o son Granuloma: Granulomatosis de Wegener. Poliarteritis Nodosa. Vasculitis Granulomatosa Alérgica. Angeítis por Hipersensibilidad. Dermatitis Nodular Necrótica. Lupus Eritematosos Sistémico. Síndrome de Stevens-Johnson. Granuloma Eosinofílico.

4.— Misceláneos: Anemia o Discracias Sanguíneas. Diabetes Gangrenosa. Noma. Péufigo. Sarcoide. Facticial. Osteomielitis.

El grupo infeccioso puede ser rápidamente eliminado por pruebas apropiadas relacionadas con el cuadro clínico.

Para descartar el grupo tumoral, el estudio tisular puede

ser de gran ayuda. La biopsia apropiada y pruebas de laboratorio ayudan a diferenciar el grupo de las vasculitis.

El grupo misceláneo constituye una categoría remota de trastornos que pueden considerarse ocasionalmente.

A veces, a pesar de un estudio prolongado e intensivo, incluyendo biopsias repetidas, las causas específicas sólo se identifican en etapa tardía de la enfermedad o en la autopsia.

Hemos querido considerar con mayor detalle el diagnóstico diferencial entre Granuloma de Línea Media y Granulomatosis de Wegener, debido a la gran confusión existente, ya que durante muchos años se consideraron como una entidad única.

La Granulomatosis de Wegener es una triada clínico-patológica caracterizada por:

- 1.— Lesiones granulomatosas necrotizantes en el aparato respiratorio superior, aparato respiratorio inferior, o ambos;
- 2.— Vasculitis Necrotizante Generalizada, casi siempre en los pulmones y frecuentemente en otros órganos;
- 3.— Glomerulonefritis Necrotizante.

También se ha descrito una forma localizada de Granulomatosis de Wegener, en la cual no se afectan los riñones.

En algunos casos, pacientes con enfermedad presumiblemente localizada a tracto respiratorio superior e inferior, tienen Glomerulonefritis subclínica y eventualmente se convierten en Granulomatosis de Wegener franca.

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad inflamatoria generalizada, mientras que el Granuloma de Línea Media es localizado, y el proceso inflamatorio destructivo no se disemina.

No existe un criterio histopatológico definido para diferenciar la Granulomatosis de Wegener del Granuloma de Línea Media, ya que ambos presentan extensa necrosis y una intensa reacción inflamatoria. Si estos son los únicos rasgos presentes en el tejido, no es posible dar ningún diagnóstico y debemos obtener material adicional. El diagnóstico firme de Granulomatosis de Wegener se basa solamente en la demostración de una vasculitis primaria necrotizante, preferiblemente con la característica apariencia rojo ladrillo de Necrosis Fibrinoide.

Este patrón de vasculitis necrotizante es diferente de los cambios degenerativos vistos ocasionalmente en los vasos sanguíneos afectados por el Granuloma de Línea Media.

Además, el infiltrado celular de la Granulomatosis de Wegener consiste en células inflamatorias morfológicamente normales, mientras que el Granuloma de Línea Media se caracteriza por un infiltrado de células neoplásticas, en adición a las células inflamatorias.

Otra característica distintiva del Granuloma de Línea Media es la amplia destrucción del tracto respiratorio superior, la cual con frecuencia erosiona a través del tejido facial. Por el contrario, las lesiones de la Granulomatosis de Wegener son mucho menos destructivas y casi nunca erosionan a través de la piel de la cara.

La importancia de reconocer la Granulomatosis de Wegener a tiempo se ha hecho aún más crítica, ya que se ha establecido firmemente que la terapia a base de citotóxicos, particularmente con ciclofosfamida, es altamente efectiva en inducir y mantener remisiones a largo plazo.

CRITERIOS CLINICO-PATOLOGICOS QUE DISTINGUEN EL GRANULOMA DE LINEA MEDIA DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Granuloma de Línea Media

- 1.— Lesiones destructivas de vías respiratorias superiores con extensión característica a través del paladar.
- 2.— No afecta pulmón.
- 3.— No afecta riñón.
- 4.— Vasculitis diseminada, ocurre muy raramente, si es que ocurre.

Granulomatosis de Wegener

- 1.— Enfermedad inflamatoria de vías respiratorias superiores predominantemente de senos paranasales y mucosa nasal. Raramente, si es que sucede, erosiona a través del paladar y la cara.
- 2.— Característicamente infiltrados pulmonares. Histológicamente demuestra vasculitis necrotizante granulomatosa.
- 3.— Característicamente Glomerulonefritis Focal temprana, que progresa a fulminante.
- 4.— Característicamente vasculitis diseminada de pequeños vasos.

Múltiples modalidades terapéuticas han sido ensayadas con poco o ningún éxito.

Williams (ADS 61:506, 1950) reportó la curación de un paciente con 3 gramos diarios de Estreptomina.

En 1952, Sneedon y Calquhoun (BMJ 1:298, 1952) tuvieron éxito con la Cloromicetina, después de haber fallado el tratamiento con Penicilina y Aureomicina.

Braun-Falco y Lukacs obtuvieron una cura total en un paciente dándole 60 mg. de Metilprednisolona y Tetraciclina durante 6 semanas.

Cabe la posibilidad de que estos casos no hayan sido realmente Granuloma de Línea Media, sino procesos infecciosos erróneamente diagnosticados.

Los efectos terapéuticos de los agentes citotóxicos son difíciles de interpretar, debido a que algunos de los pacientes inicialmente reportados como Granuloma de Línea Media, a la larga fueron diagnosticados como Linfoma de Granulomatosis de Wegener.

La cirugía generalmente ha exacerbado y estimulado la diseminación del proceso. Por lo tanto, debe limitarse a la reconstrucción de los defectos que persistan después que el tratamiento no-operatorio apropiado haya revertido el proceso subyacente, en vez de intentar una cura por aplación. Con ésto se consigue una mejoría desde el punto de vista funcional, cosmético y psicológico.

Antiguamente se usaban esteroides en muchos pacientes, pero si no se acompañaba con radioterapia, ninguno sobrevivía. Los pacientes tratados con esta combinación generalmente habían recibido esteroides tempranamente en el curso de la enfermedad, con poca o ninguna mejoría. Fechner y Lamppin⁵ reportaron dos pacientes que habían recibido esteroides antes del diagnóstico definitivo, con mejoría mínima de sus síntomas. Una vez se estableció el diagnóstico de Granuloma de Línea Media se discontinuaron los esteroides y se comenzó radioterapia, con cura subsecuente de las áreas afectadas.

Actualmente, el tratamiento de elección es la radioterapia. Este método fue usado por primera vez en el tra-

tamiento de Granuloma de Línea Media en 1925 por M'Arthur y Dew. Uno de los estudios más exhaustivos fue llevado a cabo por Fauci, Johnson y Wolff¹¹. El tratamiento fue administrado con unidades de supervoltaje.

Debido a la pansinusitis que presentan los pacientes se recomienda irradiar un campo amplio que comprenda la nariz; paladar; senos maxilar, frontal, etmoidal y esfenoidal.

Aunque la radioterapia a bajas dosis (1,000 rads o menos) ha sido efectiva, las recaídas son frecuentes. Sin embargo, la radioterapia a dosis de 5,000 rads ha inducido remisiones a largo plazo.

Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen: Eritema transitorio, pérdida de pelo, mucositis en las áreas tratadas, e infección bacteriana del tejido nasal, usualmente durante o inmediatamente después del tratamiento.

Se debe recalcar que las complicaciones inmediatas de la radioterapia son potencialmente serias, pero el riesgo debe ser aceptado debido al resultado uniformemente fatal en ausencia de tratamiento.

Esta enfermedad es invariablemente fatal. Su curso natural conlleva a la muerte dentro de los 12 a 18 meses después de su inicio.

Los resultados obtenidos con radioterapia a altas dosis han sido alentadores, habiéndose reportado remisiones hasta por 15 años.

IV CONCLUSIONES

El Granuloma de Línea Media fue descrito por primera vez en 1897 por McBride. A pesar del tiempo transcurrido, muchos aspectos de esta enfermedad permanecen desconocidos, debido a su poca frecuencia y al hecho de que no se consideraba como una entidad nosológica per se.

Existen diferencias de criterio en cuanto a su distribución por edad, pero la mayoría opina que puede presentarse en cualquier etapa de la vida. En nuestro trabajo la distribución ha sido sumamente variable, presentándose en un niño de 5 años, una adolescente de 14 años y un anciano de 78 años.

Queremos resaltar el hecho de que los tres pacientes, al momento de ser diagnosticados, presentaban los hallazgos característicos del período prodrómico. Es particularmente ilustrativo el Caso No.1, en el cual el síntoma de presentación fue aflojamiento de los dientes.

Se ha descrito que la progresión del Granuloma de Línea Media puede ser rápidamente acelerada por procedimientos quirúrgicos en el área afecta. Nosotros pudimos comprobar este dato, ya que el Caso No.3 había sido intervenido quirúrgicamente en la nariz 7 meses antes de presentarse a la consulta.

El Granuloma de Línea Media característicamente es localizado. En los tres pacientes estudiados el examen físico no demostró ningún otro hallazgo patológico.

Los hallazgos de laboratorio no son de ayuda diagnóstica, ya que son inespecíficos. Pueden estar presentes cambios resultantes de procesos inflamatorios en general, tales como: ligera anemia y aumento de la velocidad de eritrosedimentación. En nuestros casos se encontró aumento de la velocidad de eritrosedimentación en los tres pacientes estudiados.

Actualmente para la mayoría de los autores el tratamiento de elección del Granuloma de Línea Media es la radioterapia a altas dosis. Sin embargo, en el Caso No.1, a pesar de ha-

ber sido tratado con citotóxicos, sin radioterapia, el resultado ha sido exitoso. Por ello queremos enfatizar que la terapia con citotóxicos a altas dosis debe recibir mayor consideración.

En vista de que la enfermedad no tratada es invariablemente fatal en el término de 12 á 18 meses, y ya que se han reportado curaciones de hasta 15 años en pacientes recibiendo terapia, es de suma importancia recalcar el valor del tratamiento.

Finalmente, llamamos la atención de los médicos dominicanos sobre la existencia de esta terrible enfermedad en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Sutton Jr. R.L.: Diseases of the Skin. 11 Edición. The C. V. Mosby Co., 1956.
- 2.— Boyd W.: Tratado de Patología General y Anatomía Patológica. 2da. Edición. Editorial Bernades, S. A., 1964.
- 3.— Damankos AN: Andrew's Diseases of the Skin, Clinical Dermatology. 6ta. Edición W. B. Saunders Company, 1971.

- 4.— Beeson PB, McDermott W.: Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb. 13 Edición. Nueva Editorial Interamericana, 1972.
- 5.— Fechner RE, Lamppin DW: Midline Malignant Reticulosis, A Clinicopathologic Entity. Archives of Otolaryngology 95:467—476, 1972.
- 6.— Bernstein L.: Unusual Nasal Tumors: Problems in Diagnosis and Treatment. The Otolaryngologic Clinics of North America. 6: 813—835, Octubre 1973.
- 7.— Ragsdale Jr. WE: Midline Granuloma. Cutis 11:194—194—198, 1973.
- 8.— Moschella SL.: The So-called Lethal Midline Granuloma. Cutis 11:650—652, 1973.
- 9.— Lever W., Schaumburg-Lever G.: Histopathology of the Skin. 5ta. Edición. J. B. Lippincott Co., 1975.
- 10.— Moschella, Pillsbury, Hurley: Dermatology. W. B. Saunders Co., 1975.
- 11.— Fauci AS, Johnson RE, Wolff SM: Radiation Therapy of Midline Granuloma. Annals of Internal Medicine 84:140—147, 1976.
- 12.— Dellon AL: Appropriate Therapy for Midline Granuloma. Plastic and Reconstructive Surgery 59:838, 1977.
- 13.— Farb SN: Otorrinolaringología. Editorial El Manual Moderno, S. A., 1978.
- 14.— Isselbacher KJ, Adams RD: Harrison's Principles of Internal Medicine. 9na. Edición. McGraw-Hill Book Company, 1980.