

casos clínicos

Lesiones destructivas de la línea media: diagnóstico diferencial con Vasculitis Asociada a ANCA

Máximo Cosentino, Claudia Pena, Adriana Carina Testi, Martín Capurro, Lucila García Var, María Victoria Martire, Florencia Setien, Mercedes Argentina García

Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) (San Martín, Buenos Aires, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

granulomatosis con poliangeítis, linfoma, lesión destructiva de la línea media

Presentamos los casos clínicos de tres pacientes adultos jóvenes de origen boliviano, que fueron hospitalizados en salas de clínica médica de un hospital de tercer nivel por manifestaciones de la vía aérea superior y lesiones de las estructuras de la línea media. Reumatología evaluó la posibilidad del diagnóstico de Vasculitis asociada a ANCA, la cual es un diagnóstico diferencial de la entidad conocida como "lesión destructiva de la línea media". En todos los casos se arribó al diagnóstico definitivo de Linfoma T luego de un exhaustivo estudio histopatológico.

ABSTRACT

Key words:

granulomatosis with polyangiitis, lymphoma, destructive lesion of the midline

We present clinical cases of three Bolivian young adults who were hospitalized in the medical clinic rooms of a third level hospital for upper airway manifestation and lesions of the midline structures. Rheumatology service evaluated the diagnosis of ANCA associated Vasculitis, which is a differential diagnosis of the entity known as midline destructive lesion. In all cases, the final diagnosis of T lymphoma was reached after an exhaustive histopathological study.

Correspondencia:

Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA)
Calle 1 entre calles 69 y 71 (San Martín)
Maxic_330@hotmail.com

Introducción

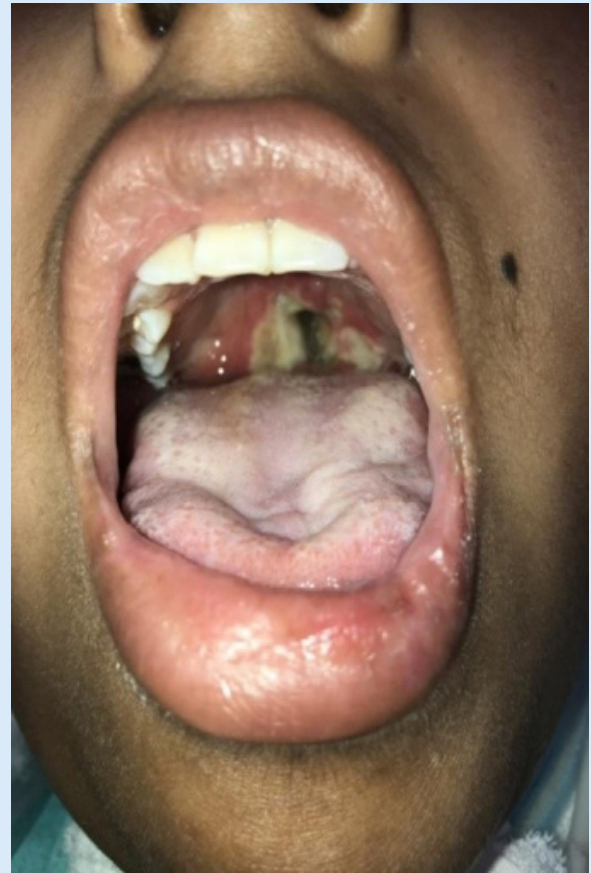
Las lesiones destructivas de la línea media (LDLM) son una entidad poco frecuente que constituye un desafío diagnóstico debido a que existen numerosas afecciones que se presentan con signos y síntomas similares.¹ Dentro de los principales diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta el Linfoma de células NK/T nasal, sarcoidosis, Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), infecciones e inhalación de cocaína. En la GPA, el compromiso de la vía aérea superior es la manifestación inicial más frecuente y se presenta en 80-90% de los casos en el transcurso de la enfermedad.² La inflamación nasal puede llevar a la formación de úlceras, perforación del tabique y colapso de la nariz con deformación en silla de montar. El abordaje diagnóstico debe incluir historia clínica completa, examen físico detallado de la cavidad oral y nasal, laboratorio general e inmunológico, imágenes y la biopsia del sitio afectado. El interés de presentar esta serie de casos radica en reforzar el conocimiento de la gran cantidad de diagnósticos diferenciales de las Vasculitis con afectación de la vía aérea superior, especialmente las localizadas, lo que puede generar que el diagnóstico definitivo de estos pacientes demore meses o años. Por otra parte, en ocasiones, la dificultad en arribar al diagnóstico correcto lleva al tratamiento de forma empírica de las afecciones previamente mencionadas hasta obtener el resultado de los exámenes complementarios lo que puede generar eventos adversos y aumentos en los costos de salud.³

Presentación de casos

Caso Clínico 1

Paciente de sexo femenino de 18 años de edad de nacionalidad boliviana, derivada para estudio de lesiones inflamatorias en vía aérea superior (**Figura 1**). Se realizó interconsulta con Reumatología para descartar Vasculitis Asociada a ANCA (VAA). Presentó lesiones que condicionaban estenosis traqueal, compromiso de senos paranasales, celdillas mastoideas y ocupación de caja timpánica. No presentaba otra manifestación sistémica de enfermedad autoinmune. Los anticuerpos ANCA-citoplasmático/proteinasa 3 (ANCA-C/PR3), ANCA-perinuclear/mieloperoxidasa (ANCA-P/MPO) y Anticuerpos anti nucleares (ANA) resultaron negativos. Todas las serologías virales, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), fueron negativas. El estudio bacteriológico del material de biopsia de nasofaringe fue negativo para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y leishmaniasis. Múltiples biopsias informaron infiltrado inflamatorio activo con necrosis, sin signos de vasculitis ni evidencia de proceso granulomatoso o linfoproliferativo, y estudio inmunohistoquímica (IHQ) negativo. Se realizó biopsia ampliada de nasofaringe con inmunohistoquímica con informe final de Linfoma de células T de la línea media. La paciente falleció por shock hipovolémico por sangrado masivo a nivel orofaríngeo.

Figura 1. Lesión ulcerativa que compromete paladar duro y blando



Lesión ulcerativa que compromete paladar duro y blando

Caso Clínico 2

Paciente de sexo masculino de 27 años de edad, de origen boliviano, derivado por el servicio de Otorrinolaringología para estudio de sinusitis a repetición de 6 años de evolución. Se realiza Tomografía Computarizada (TC) de macizo facial en la cual se evidencia pan-sinusopatía, adelgazamiento óseo e impermeabilidad de infundíbulo izquierdo (**Figura 2**). Se realizó biopsia de las lesiones la que no informa atipia ni proceso granulomatoso. Los cultivos para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y leishmaniasis fueron negativos, junto con la serología de HIV. En la evolución el paciente progresó con pérdida de peso, astenia, adinamia, sudoración nocturna y equivalentes febriles, junto con hematuria y proteinuria de 570 mg/24 hs. Debido a la sospecha de VAA se solicitó laboratorio inmunológico: ANA 1/80 moteado fino con ANCA-C PR3 y ANCA-P MPO negativos. Una nueva biopsia de mucosa de región paranasal derecha con técnicas de IHQ informa: CD45 RO y CD3 positivo; CD56 positivos; CD20 negativo; KI67 positivo 90%. Estos hallazgos sugieren proceso linfoproliferativo T. El paciente es derivado al servicio de Hematología para tratamiento quimioterápico, que continúa hasta la actualidad.

Caso Clínico 3

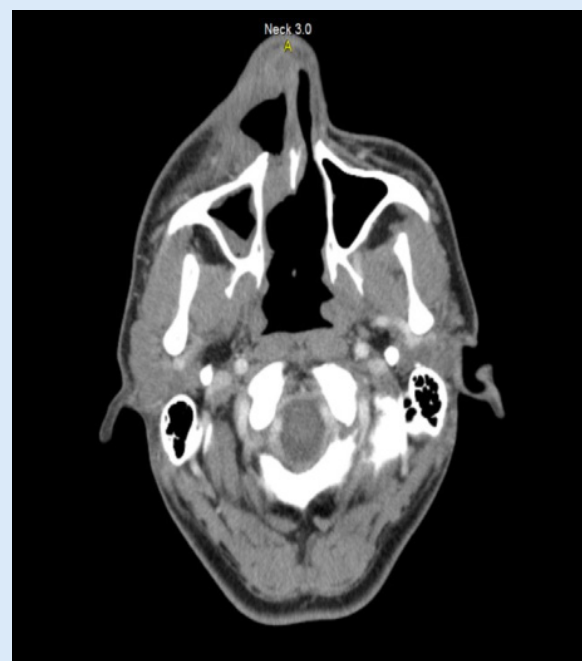
Paciente de sexo masculino de 22 años de edad, de origen boliviano, con antecedente de enfermedad de Chagas, derivado al servicio de Reumatología por lesión exofítica con ocupación de fosa nasal derecha de 1 año de evolución; la cual se acompañaba de síndrome febril prolongado, poliademomegalias y lesiones nodulares compatibles con eritema nodoso. La TC de tórax, cuello y macizo facial informó engrosamiento mucoso pansinusal, múltiples adenomegalias cervicales y axilares bilaterales, e hipertrofia amigdalina. Los hemocultivos para gérmenes comunes y hongos, las serologías para HIV y micosis profunda, la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) y los anticuerpos (ANCA-C PR3, ANCA-P MPO y ANA) fueron negativos. Se realizó biopsia de ganglio cervical de 1.5 cm donde se observa proliferación masiva de células de pequeño y mediano tamaño. El resultado de las técnicas de IHQ fue positivo para CD3, CD45 RO y CD5; negativas para CD20, CD79, CD56, CD10, CD23, CD15 y CD30. El marcador tumoral KI-67 fue positivo en el 80% de la proliferación estudiada. Las características morfológicas y el resultado de la IHQ sugieren el diagnóstico de Linfoma de Células T, por lo que inició tratamiento quimioterápico presentando reacción adversa (reacción leucemoide) y evolucionando al óbito.

Discusión

Se presentan tres casos de pacientes jóvenes, que presentaron lesión destructiva de la línea media (LDLM), con diagnóstico final de linfoma T. Queremos destacar que en los tres casos hubo retraso en el diagnóstico por presentar manifestaciones clínicas y de laboratorio que orientaron erróneamente al diagnóstico de vasculitis. Las LDLM comprenden un amplio espectro de entidades clínicas dentro de las cuales se encuentra el linfoma NK/T de tipo nasal que representa el 1.4% de todos los linfomas, se describe con mayor frecuencia en hombres, entre la quinta y sexta década de la vida,⁴ sin embargo, los pacientes que describimos tenían entre 18 y 27 años de edad al comienzo de su enfermedad. Destacamos el hecho que los tres casos corresponden a pacientes de origen boliviano y de etnia mestiza, asociación que no ha sido descrito con este tipo de linfoma hasta la actualidad. En la literatura consultada en linfoma NK/T, predomina en países asiáticos (7-10%), siendo el segundo linfoma periférico más frecuente luego de los gastrointestinales. Cifras similares se observan en población nativa de América Central y Sudamérica, destacando la mayor prevalencia en México y Perú mientras que en los Estados Unidos y Europa la frecuencia descrita es tan baja como el 1,5 % de los linfomas.^{5,6,7}

Los síntomas iniciales de presentación de las LDLM son muy variados, afectando principalmente las estructuras de la vía aérea superior,⁸ al igual que en nuestros casos que comenzaron con sinusitis crónicas a repetición, lesión exofítica nasal, ulceración del paladar y compromiso otológico y mastoideo, descrito este último en la literatura en un 25-40% de los pacientes con GPA.⁹

Figura 2.



TC corte axial de cráneo a nivel de senos maxilares, que evidencia alteración densitométrica de partes blandas de la región maxilar derecha, con engrosamiento mucoso nasal y sinusopatía maxilar derecha. No se observan cambios a nivel óseo

En cuanto al diagnóstico de las LDLM se recomienda la exclusión de procesos infecciosos granulomatosos y neoplásicos, seguido por el estudio de cuadros inflamatorios como vasculitis, sarcoidosis, lesiones inducidas por cocaína, y en última instancia, considerarlo idiopático.⁸ Los estudios de imágenes son inespecíficos siendo las alteraciones más frecuentemente descritas la sinusopatía con engrosamiento de la mucosa, lesiones ocupantes de espacio, obliteración del ostium y lesiones en paladar,⁸ como se pudo observar en todos nuestros pacientes. Tanto la Tomografía Computada como la resonancia magnética se utilizan para evaluar la extensión, controlar la progresión a lo largo del tiempo y determinar la respuesta a los tratamientos. En el estudio de vasculitis, cuando se combinan las pruebas de IFI y ELISA para la detección de ANCA, la sensibilidad y especificidad superan el 90% y el 98%, respectivamente.⁹ Si bien en nuestros 3 casos ambas técnicas resultaron negativas, hemos considerado el antecedente que hasta el 20% de los pacientes con vasculitis activa carecen de ANCA, porcentaje que puede aumentar al 30% en la forma limitada de la enfermedad.⁹ Por otra parte pacientes con linfomas pueden cursar con ANCA positivos entre 3-8% de casos dependiendo del tipo histológico del linfoma.¹⁰ La positividad de anticuerpos antinucleares observada en uno de los casos, es otro elemento confundidor que nos hace destacar los estudios que describen una prevalencia del 19% en pacientes con Linfoma

no Hodgkin, predominando el patrón moteado y nucleolar.¹¹ La histopatología junto con la inmunohistoquímica (IHQ) cumple un rol fundamental para el diagnóstico final. Los hallazgos en nuestros pacientes fueron compatibles con la histopatología clásica descrita de esta entidad que presenta abundante infiltrado inflamatorio polimorfo con células malignas atípicas, y en la IHQ un fenotipo de células NK, las cuales son positivas para CD2, CD3 y CD56, pero a diferencia de las células NK normales son negativas para CD16 y CD57.^{4,12} La GPA presenta características histopatológicas distintas representadas por la presencia de granulomas de células gigantes multinucleadas y vasculitis necrotizante asociado a infiltrado inflamatorio crónico formado por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.¹³

Conclusión

Hemos presentado tres casos correspondientes a pacientes jóvenes con lesiones necrotizantes, invasivas de la línea media cuyo diagnóstico final fue linfoma NK/T. Como observamos en la literatura, arribar al diagnóstico etiológico definitivo de LDLM es dificultoso, pero destacamos un factor indispensable en el proceso del diagnóstico: la sospecha diagnóstica. Esta es la que impulsa el estudio histológico precoz con las técnicas adecuadas permitiendo ofrecer al paciente un retraso vital al momento del diagnóstico adecuado y un tratamiento específico

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchi FA, Gerbino G, Tosco P, Tanteri G, Gatti G, Ramieri G. Progressive midfacial bone erosion and necrosis: Case report and differential diagnosis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 42 (2014) 1698-1703
2. Maldonado Cocco Jose A, Citera Gustavo: Libro Reumatología.
3. Battagliotti Carlos, Pons-Estel Bernardo: Libro Vasculitis Sistémicas- toma de decisiones. Capitulo noveno: granulomatosis de Wegener.
4. Al Shawabkeh MA, Al Sulaiti M, Al Sa'ey H, Ganesan S. Nasal Type Extranodal Natural Killer/T (NK/T) Cell Lymphoma Presenting as Periorbital Cellulitis: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2016 Dec 9; 17:934-938.
5. Silva Feistner M, Rojas Lechuga MJ, Ortiz E, Molgo M. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, nasal-type with primary cutaneous involvement. A case report. *Rev. Chil. Pediatr.* vol.89 no.2 Santiago abr. 2018. Epub 04-Abr-2018
6. Gaal K, Sun N, Hernandez A, Arber D. Sinonasal NK/T-cell Lymphomas in the United States. *The American Journal of Surgical Pathology*: November 2000 - Volume 24 - Issue 11 - p 1511-1517.
7. Torre Iturraspe A, Llorente Pendras S, De Vicente Rodríguez JC, Junquera Gutiérrez LM, López-Arranz Arranz JS. Nasal T/NK cell lymphoma. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* vol.27 no.2 Barcelona mar./abr. 2005.
8. Rodrigo JP, Suárez C, Rinaldo A, Devaney KO, Carbone A, Barnes L, Heffner DK, Ferlito A. Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. *Oral Oncology* (2005) 41, 340-348.
9. Carnevale C, Arancibia-Tagle D, Sarria-Echegaray P, Til-pérez G, Tomás-Barberán M. Head and Neck Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective analysis of 19 Patients and Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Apr; 23(2): 165-171.
10. Bilici A, Yapici HS, Ercan S, Seker M, Oven Ustaalioglu BB, Salman T, Orcun A, Gumus M. The prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma: are they correlated with clinicopathological features? *Journal of BUON* 17: 502-507, 2012.
11. Guyomard S, Salles G, Coudurier M, Rousset H, Coiffier B, Bienvenu J, Fabien N. Prevalence and pattern of antinuclear autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Hematology*, 2003. 123. 90-99.
12. Shah SN, Mistry PR, Chauhan GR, Chauhan V, Pillai J. Nasal NK/T Cell Lymphoma Presenting with Perforation of Palate: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11(3): MD01-MD03
13. Ladrón de Guevara D, Cerda F, Carreño MA, Piottante A, Bitar P. Actualización en el estudio de Granulomatosis con Poliangeitis (Granulomatosis de Wegener). *Rev Chil Radiol* 2019; 25(1): 26-34.