

# Revista de la Facultad de Medicina

Volumen  
Volume **46**

Número  
Number **2**

Marzo-Abril  
March-April **2003**

*Artículo:*

## Síndrome destructivo de la línea media

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Facultad de Medicina, UNAM

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

## Monografía

# Síndrome destructivo de la línea media

Leticia Valdez,<sup>1</sup> Vicente Andrade,<sup>1</sup> Haiko Nellen,<sup>1</sup> José Halabe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

### Resumen

Existen varias enfermedades que afectan las estructuras centrales de la cara, pero los límites entre éstas no siempre son muy precisos. Esto ha originado una confusión en su nomenclatura, lo que ha hecho difícil la comparación de casos y resultados de estudios descriptivos. El propósito de este trabajo es revisar la información publicada y ofrecer una opinión que contribuya a orientar al clínico en la evaluación de estos casos.

Se le ha otorgado diversas denominaciones: granulomatosis de la línea media, granuloma letal de la línea media, granuloma gangrescens, enfermedad destructiva letal mediofacial por mencionar algunas,<sup>1</sup> sin embargo, ninguno de ellos es el más apropiado ya que generalmente son tendenciosos en cuanto a la etiología, extensión, y pronóstico de un cuadro clínico que sólo puede abordarse en forma inicial como sindromático; motivo por el cual hace algunos años se propuso el término síndrome destructivo de la línea media.<sup>2</sup>

**Palabras clave:** *Granuloma de Wegener, mucormicosis.*

### Summary

Several diseases can affect the mid-line structures of the face making it difficult to establish comparisons and descriptions.

This paper's aim is to offer a resume of published information.

A number of denominations have been used: mid-line granulomatosis, gangrescens granuloma, medio-facial destructive disease, and others. None seems to be the best acceptable since there are wide variations in etiology, extensions and prognosis. This is the reason why some years ago the name of mid-line destructive syndrome was proposed.

**Key words:** *Wegener's granuloma, nasal lymphoma.*

Es una entidad caracterizada por un conjunto de signos y síntomas secundarios a la afección, generalmente destructiva, de localización mediofacial que pueden acompañarse de componente granulomatoso, inflamatorio y/o necrosis así como de vasculitis en forma primaria o secundaria, ulceraciones e incluso perforación, generalmente progresivas aunque algunas de evolución crónica y que pueden tener afectación a lugares distantes. La frecuencia aproximada se estima en 6 de cada 10,000 habitantes teniendo grandes variaciones de un país a otro.<sup>3</sup> Este síndrome puede desarrollarse a cualquier edad pero la mayoría de los pacientes son de la quinta y sexta década de la vida, es más frecuente entre las mujeres y se ha descrito en todas las razas.<sup>1</sup>

Las causas del síndrome incluyen una gran variedad de enfermedades, desde inflamatorias hasta neoplásicas; cada una de ellas con innumerables variantes histológicas, frecuentemente con lesiones de curso clínico y pronóstico diferentes y que pueden someterse a distintas modalidades terapéuticas. Los elementos que son comunes a todas las causas del síndrome son: se localizan en el centro de la cara, son destructivas e inflamatorias y generalmente son progresivas. Por otro lado, existen elementos que las distinguen: la extensión a órganos lejanos, la evolución aguda o crónica, la asociación con agentes infecciosos, la inflamación granulomatosa, los datos de vasculitis. Y finalmente en ciertos casos su clasificación nosológica es debatible.

Para fines de este trabajo, se consideraron como etiologías del síndrome destructivo de la línea media todas aquellas enfermedades que ocasionan inflamación y necrosis del centro del macizo facial; que incluyen las estructuras del tracto respiratorio superior tanto supra como infrapalatinos, piso de las órbitas, senos paranasales, los huesos etmoides, vómer, maxilar, cornetes inferior y medio, huesos propios de la nariz y las estructuras adyacentes. De acuerdo con lo mencionado, las enfermedades que pueden originar este síndrome se mencionan y agrupan en el cuadro 1.<sup>2,4</sup>

Pueden existir combinaciones desde el punto de vista etiológico como los condicionados por neoplasia, necrosis e infección agregada así como vasculitis secundarias, lo que complica el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Cada una de estas entidades tendrá factores de riesgo y manifestaciones clínicas que serán orientadoras al momento del diagnóstico de esta entidad; sin embargo pese a un estudio completo no se encontrará la etiología en aproximadamente un 5 a 15% de los casos.

Los pacientes se descubren porque presentan síntomas que sugieren enfermedades de las vías aéreas superiores o de la

**Cuadro 1.**

Infecciosas	Virales	Epstein-Barr <sup>5-7</sup>
	Bacterianas	Tularemia Tuberculosis, lepra y otras Micobacterias <sup>8</sup>
	Micóticas	Sífilis Actinomicosis. <sup>9</sup> Zigomicetos (mucormicosis) <sup>10-13</sup> Candidiosis <sup>14</sup> Histoplasmosis <sup>15-17</sup> Blastomicosis Coccidioidomicosis Rinosporidiosis <sup>18-20</sup> Aspergilosis <sup>21</sup> Leishmaniasis <sup>22,23</sup> Miasis
Neoplásicas	Parasitarias	
Reticulosis		Linfomas nasales <sup>24-33</sup> Carcinoma nasofaríngeo Melanoma de vías respiratorias superiores <sup>34</sup>
Por otras causas		Polimórfica o granulomatosis inflamatoria <sup>35-38</sup> Rabdomiosarcoma <sup>25</sup> Otros (como el sarcoma histiocítico) <sup>41</sup>
Inflamatorias		Inhalación de cocaína <sup>42,43</sup> Inhalación de otros tóxicos. Granulomatosis de Wegener. <sup>38,39,44</sup> Enfermedad destructiva idiopática de la línea media. <sup>45-52</sup>

órbita o bien porque en la exploración completa que se realiza en un enfermo con otro tipo de manifestaciones se descubre una lesión destructiva en la región de la línea media.

Los principales síntomas se relacionan, habitualmente con la región nasal. Los pacientes cursan con rinorrea y en algunos casos deformidad nasal. El primer síntoma en un pequeño porcentaje de pacientes se relacionan con la ulceración de la mucosa nasal, de la boca o de las encías. Esta circunstancia lleva a la pérdida de órganos dentarios y a menudo los odontólogos son los primeros profesionales consultados. Infrecuentemente los pacientes se presentan con sintomatología ocular en forma de conjuntivitis y ulceraciones.<sup>3</sup>

Frecuentemente el tejido necrótico se infecta desarrollándose síntomas sistémicos como fiebre y anorexia.

Los dos ejes principales sobre los que se enfoca el diagnóstico de estos casos son el tiempo de evolución y la participación extrafacial. El diagnóstico precisa una alta sospecha clínica, estudios paraclínicos en algunos casos serología, examen directo, cultivos, inmunohistoquímica e incluso estudios moleculares. Es de vital importancia el estudio histopatológico, para esto último incluso puede requerirse más de una biopsia.

Los datos de laboratorio son totalmente inespecíficos, en relación al proceso inflamatorio y a infección secundaria dentro de los que sobresale anemia moderada, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación y la hiperglobulinemia.

La otra parte del estudio se enfoca a determinar la extensión del trastorno, tanto por contigüidad como la afectación a órganos distantes. En este sentido son útiles las radiografías de senos paranasales y tórax, así como tomografía computada de cráneo, órbitas y senos paranasales, dependiendo el caso.

El estudio clínico de los pacientes suele proporcionar una orientación inicial que puede guiar las etapas subsecuentes para el diagnóstico y tratamiento.

Por tanto el diagnóstico de certeza deberá establecerse al conjuntar una base clínica en donde la edad, el género, factores ambientales y hereditarios, enfermedades concomitantes así como los hallazgos a la exploración física y una serie de estudios paraclínicos orientados son de vital importancia.

Algunas de las patologías más frecuentes e importantes, que originan este síndrome, son: granulomatosis de Wegener, mucormicosis y linfoma nasal. A continuación describiremos brevemente algunas de las características más importantes de las mismas.

### Granulomatosis de Wegener

Una de las entidades que tiene afección extrafacial y cuya etiología es vasculítica es la granulomatosis de Wegener, en donde típicamente se afecta el tracto respiratorio superior a nivel de senos paranasales (50 a 80%), mucosa nasal (70%), faríngea e incluso traqueal, y otitis media condicionado por inflamación granulomatosa extravascular, vasculitis granulomatosa y necrosis de arterias de pequeño calibre en los tratos respiratorios superior e inferior. Esto último explica las alteraciones pulmonares que pueden encontrarse que van desde nódulos, infiltrados fijos o cavidades. También se acompaña de glomerulonefritis, casi siempre segmentaria y necrotizante focal. Otros órganos también pueden verse afectados aunque con menor frecuencia como la piel, sistema nervioso, pericardio entre otros. Existe relación estrecha con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmico (ANCAc). El tratamiento generalmente incluye esteroide y ciclofosfamida o metotrexate, habiéndose realizado incluso plasmaféresis sin embargo el pronóstico es aún muy variable ya que en algunos lugares se reportan mortalidad dentro del primer año y en otras con supervivencia de hasta el 80% a los 5 años del diagnóstico.<sup>39,44</sup>

### Mucormicosis

El término mucormicosis, se aplica a infecciones oportunistas causadas por miembros del género rhizopus, mucor,

absidia y cunninghamella. Las condiciones predisponentes son: cetoacidosis diabética, insuficiencia renal crónica y tratamiento con esteroides o droga citotóxicas. Los síntomas iniciales son de una sinusitis bacteriana. A la exploración presentan lesiones ulcerosas necróticas negras, adherentes a la mucosa.<sup>12,13</sup> Dado que se disemina rápidamente a través de los vasos sanguíneos, su forma clínica característica es la riñocerebral, con manifestaciones de neuropatía craneal. La evolución es rápida y puede ser letal si no se detecta a tiempo. En estos casos la única oportunidad de sobrevida que tiene el paciente es, posterior a los resultados de examen directo con datos que sugieren la presencia de hongos, el tratamiento agresivo mediante cirugía extensa y la administración de anfotericina B.

### Linfoma y neoplasias

Los linfomas nasales, anteriormente se catalogaban como “granuloma letal de la línea media”, debido a que no se podía concluir un diagnóstico definitivo, actualmente se puede definir su característica neoplásica dado los estudios de inmunohistoquímica. Los linfomas sinonasales ocupan el segundo lugar en frecuencia del grupo de linfomas extranodales en la región de China, y son raros en países occidentales. Estas lesiones están caracterizadas por infiltrado angiocéntrico y angioinvasivo. Se han asociado a virus de Epstein-Barr ya que se ha encontrado genoma de este virus en el núcleo de estas células.<sup>28</sup> Estos linfomas nasales expresan el inmunofenotipo CD4, CD20 y CD45.<sup>29,51</sup> Su evolución generalmente es agresiva. El tratamiento de elección es con quimioterapia y radioterapia.

Se ha descrito a la reticulosis polimorfa (CD 43+) y la granulomatosis linfomatoidea como lesiones prelinfomatosas y asociadas a linfomas angiocéntricos, sobre todo el linfoma nasal de células T.

El tratamiento de elección es la radioterapia local de la lesión, aunque a bajas dosis (10,000 mGy rads o inferiores) han sido descritas como efectivas, muchos pacientes han experimentado recaídas tras esta dosificación, por lo que en la actualidad se recomiendan dosis de alrededor de 50,000 Gy en áreas afectadas.

Se han descrito otras entidades neoplásicas como carcinoma epidermoide y algunos indiferenciados entre otros.

Las lesiones metastásicas a mucosa nasal, oral o faríngea son raras constituyendo sólo el 1% de las lesiones a este nivel, y pueden ser originadas en mama, tiroides, riñón, pulmones, tracto genitourinario e intestinal.

Existen pacientes en los cuales posterior a un estudio extenso, descartando patologías infecciosas, neoplásicas y vasculíticas, y con estudios histopatológicos que muestran inflamación inespecífica crónica activa, y además sin evidencia de manifestaciones sistémicas, no se puede concluir un diag-

nóstico específico. En estos casos se ha definido como enfermedad destructiva idiopática de la línea media. Aunque este padecimiento es de causa desconocida, se ha propuesto que es el resultado de una respuesta inflamatoria fulminante ante un antígeno desconocido. Generalmente la evolución es fatal sin tratamiento. La terapéutica aceptada es la radioterapia local a altas dosis (4,000-5,000 nrads en 5 semanas); sin embargo esta medida se ha asociado a complicaciones neurológicas severas y en algunos casos a desarrollo de neoplasias secundarias. La cirugía plástica y reconstructiva, deberá retrasarse hasta por lo menos un año posterior a la remisión con radioterapia.<sup>4,32</sup> Dado que estos pacientes han recibido radioterapia con fines terapéuticos, y posteriormente han presentado lesiones neoplásicas, se ha creado la duda si se trataba de una neoplasia primaria que se manifestara inicialmente como una lesión pre-maligna o de una neoplasia secundaria al tratamiento.

En el macizo facial coinciden tejidos diversos en un área restringida, y en él concurren muy variadas enfermedades pertenecientes a distintas áreas de la medicina. El abordaje clínico de un paciente con síndrome destructivo de la línea media implica considerar una gran variedad de enfermedades, pero sólo una pequeña serie de procedimientos diagnósticos. La clasificación nosológica del caso se logra con la integración de los datos clínicos, microbiológicos y anatopatológicos, y requiere de acciones decididas por parte del equipo médico. A pesar de toda esta diversidad clínica y nosológica, el enfoque clínico es relativamente simple pues en casi todos los casos se aplican los mismos procedimientos diagnósticos. En el tratamiento sí se hace evidente la heterogeneidad de las causas, pues a cada diagnóstico corresponde un tratamiento específico.

### Referencias

- Wolff S. Granuloma de la línea media. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Interamericana-McGraw-Hill, 13<sup>a</sup> ed, 1994; pp 1940-1942.
- Sandoval RT, Castañón GJ, Halabe ChJ, Laredo SF, Lifshitz A. Enfoque clínico del síndrome destructivo de la línea media. Rev Med IMSS 1988; 26: 235-39.
- Giménez A. Granuloma de la línea media. Actualidad Dermatológica. 1995; 34: 231-236.
- Robinson A, Frase I, Bailey D, O'Halloran MJ. Idiopathic midline destructive disease-case report and review of the literature. Postgraduate Medical Journal, 1984; 60: 471-473.
- Vilde JL, Perrone MD, Huchon MD et al. Association of Epstein-Barr virus letal with letal midline granuloma. NEJM, 1985; 313: 1161.
- Harabuchi Y, Yamanaka N. Epstein-Barr virus in nasal T cell lymphomas in patients with letal midline granuloma. Lancet, 1990; 335: 128-30.
- Mishima K, Horiuchi K, Koyja S, et al. Epstein-Barr virus in patients with polymorphic reticulosis (lethal midline granuloma) from China and Japan. Cancer, 1994; 73: 3041-3046.

8. Romwedder JJ. Upper respiratory tract tuberculosis-sixteen cases in a general hospital. *Ann Intern Med*, 1974; 80: 708-713.
9. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36 years period. *Arch Int Med*, 1975; 135: 1562-1568.
10. Real Mora O, Zamora QJ, Abud MC, et al. Mucormicosis, informe de 14 casos. *Rev Invest Clin* 1983; 35: 237-240.
11. England A, Weinstein M, Ellner JM. Two cases of rhinocerebral zygomycosis with common epidemiologic and environmental features. *Am Rev Resp Dis*, 1981; 124: 497-498.
12. Jackler R, Kaplan M. Ear, nose and throat. In: Current, medical diagnosis and treatment. Mc Graw-Hill, 2001, pp 235.
13. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000; 33: 349-65.
14. Alvarado F, Ibarra D, Issibasi A, Kumate J. Candidiasis mucocutánea crónica grave. *Infectología*, 1974; 80: 310-320.
15. Samuel J, Wolf L. Oto-laryngeal histoplasmosis, 1986; 100: 179-185.
16. Bennett DE. Histoplasmosis of the oral cavity and larynx. *Arch Inter Med*, 1967; 120: 417-427.
17. Calcaterra TC. Otolaryngeal histoplasmosis. *Laryngoscope*, 1970; 80: 111-120.
18. Krishnan MM, Kawatra VK, Ratnakar C. Diverticulum of the lacrimal sac associated with rhinosporidiosis. *Br J Ophthalmology*, 1986; 79: 867-868.
19. Golzman M. Rhinoscleroma and rhinosporidiosis and approach through history. *Int J Dermatology*, 1986; 25: 476-478.
20. Jiménez JF, Young DE, Hough A. Rhinosporidiosis, a report of two cases from Arkansas. *Am J Clin Pathol*, 1984; 82: 611-615.
21. Siberry G, Costarangos C, Cohen B. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *NEJM*, 1997; 337: 275-276.
22. Khachemoune A. Chronic ulcerative lesion of the face. *Am Fam Physician*, 2001; 64: 1883-84.
23. Lemons E. Unusual cutaneous infectious and parasitic disease. *Dermatol Clin*, 1999; 17: 151-85.
24. Tigges G. Nasal T-cell lymphoma as a differential diagnosis of the midline granuloma syndrome. *Laryngorhinootologie*, 1999; 78: 139-143.
25. Rodríguez W. Tumores malignos mesenquimales de cavidad oral. En *Neoplasias malignas de cabeza y cuello*. Fondo editorial UNMSM, 2000.
26. Chott A, Rappersberger K, Schlossarek, et al. Peripheral T cell lymphoma presenting primary as lethal midline granuloma. *Hum Pathol*, 1988; 19: 1093-1101.
27. Platt JC, Tomich CE, Campbell S. Malignant lymphoma presenting as a midline granuloma. *J Oral Maxillofac Surg*, 1989; 47: 511-513.
28. Suzumiya J. Nasal lymphomas in Japan: a high prevalence of Epstein-Barr virus type A and deletion within the latent membrane protein gene. *Leuc Lymphoma*, 1999; 35: 567-78.
29. Ohsawa M. Immunophenotypic and genotypic characterization of nasal lymphoma with polymorphic reticulosis morphology. *Int J Cancer* 1999; 81: 865-70.
30. Dilhuyd MS. Natural killer cell nasal lymphoma mimicking localized Wegener's disease. *Rev Med Intern*, 2001; 22: 571-5.
31. Chim CS. Lethal midline granuloma revised: nasal T/Natural killer cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 1322-5.
32. Ullrich D. Nasal T cell lymphoma of the lethal midline type. Case report and current aspects in the literature. *HNO*, 1999; 47: 490-3.
33. Kirakawa S. Nasal and nasal type natural killer/T cell lymphoma *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 268-72.
34. Sueldo-Rivero E. Manifestaciones orales de neoplasias malignas. *Dermatología Peruana*, 2001; 11.
35. Kojya S, Itokazu T. Lethal midline Granuloma in Okinawa with special emphasis on polymorphic reticulosis. *Japanese Journal of Cancer Research*, 1994; 85: 384-88.
36. Mann WJ, Riede UN, Bocking A. Midline malignant reticulosis. *Arch Otolaryng*, 1984; 97: 365-372.
37. Fechner RE, Lamppin DW. Midline malignant reticulosis. *Arch Otolaryng*, 1972; 467-476.
38. McDonald T, Remee RA, Wekand LH. Wegener's granulomatosis and polymorphic reticulosis: two diseases or one?. *Arch Otolaryngol*, 1981; 107: 141-144.
39. Batsakis J. Wegener's granulomatosis and midline granuloma. *Head and Neck Surgery*, 1979; 1: 213.
40. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence for monoclonal T. cell lymphoproliferative disorder. *Cancer*, 1988; 62: 705-710.
41. Laeng H, Gerber H, Mueller J. Malignant histiocytosis (histiocytic sarcoma) A major cause of the midline granuloma syndrome. *Acta Otolaryngol.*, 1986; 101: 135-145.
42. Sercauz J, Stransnick B, Newman A, Dood L. Midline nasal destruction in cocaine abusers. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 1991; 105: 694-701.
43. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiations from Wegener granulomatosis. *Medicine*, 2001; 80: 391.
44. Rasmussen N. Management of the ear, nose and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 3-11.
45. Ruey-Bin C, Nagase M. Treatment of Idiopathic midline destructive disease by irradiation. A case report. *J Craniomaxillofac Surg* 1988; 16: 375-8.
46. Sánchez Fernández JM. Midline granuloma syndrome. A Clinic and pathological report of four patients. *Acta Otolaryngol*. 1987; 103: 441-7.
47. Harrison DE. Midline destructive Granuloma: fact or fiction. *Laryngoscope* 1987; 97: 1049-53.
48. O'Connor JC, Robinson RA. Review of Diseases presenting as midline granuloma. Clinical implications for the appropriate workup of patients with midline granuloma syndrome with emphasis on recent diagnosis advances in lymphoid neoplasms that present as midline destructive lesions. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 439: 1-16.
49. Barker TH, Path FR. Idiopathic midline destructive disease-does it exist? *The Journal of Laryngology and Otology*, 1998; 112: 307-9.
50. Lu SY. Lethal midline granuloma: report of three cases. *Chang Keng I Hsueh Tsa Chih*, 2000; 23: 99-106.
51. Borges A. Midline destructive lesions of the sinonasal tract: simplified terminology based on histopathologic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 331-336.
52. Torre V. Midfacial granuloma syndrome or an inflammatory non-specific disease? A case report. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 190-192.