

340



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ENFERMEDAD DE CÉLULAS DE
LANGERHANS

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

MARILUZ KARIME MELQUEN TORRES

DIRECTOR: C.D. BERNARDO CRUZ LEGORRETA

ASESORA: C.D. M.O. BEATRIZ C. ALDAPE B.



MÉXICO, D.F.

2000

Vobo
[Signature]

V. B.
[Signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

A Dios por situar en mi camino a todas
las personas que me brindaron su ayuda.

A la doctora B. Aldape, al doctor Bernardo Cruz
y a cada uno de los doctores
que me asesoraron para poder realizar mis estudios
y concluir mi carrera

A Ana María
Por darme todo su apoyo, consejos y comprensión
Durante toda mi vida

A mis hermanos
Karen, Joaquín y Lizbeth
por su confianza, apoyo y ayuda incondicional
desde que me conocieron

Y a todas las personas
Que en su momento me brindaron su ayuda

*Saber, no es suficiente
Hay que aplicarlo
Desearlo, no basta
Hay que hacerlo*



INDICE

Introducción	1
Antecedentes	3
Definición	5
¿Qué son las células de Langerhans?	5
Clasificación de la enfermedad de histiocitosis de células de Langerhans	8
Epidemiología	9
Etiología	10
Características clínicas	14
• Forma crónica focal	14
• Forma crónica dseminada	18
• Forma aguda diseminada	22
Estudios radiográficos	24
Histopatología	25
Diagnóstico	28
Diagnóstico diferencial	33
Tratamiento	44
Pronóstico	47
Conclusiones	49



Glosario	50
Referencias	52
Referencias de figuras	55
Referencias de tablas	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Paul Langerhans	3
Figura 2 Gránulos de Birbeck	7
Figura 3 E-Caderina Inmuntotinción localizada en la membrana celular	13
Figura 4 E-Caderina Expresión en la mucosa normal	13
Figura 5 Radiografía periapical y oclusal de una lesión intraósea de la forma crónica focal.	16
Figura 6 Ortopantomografía de la forma crónica diseminada	16
Figura 7. Lesión que afecta la cresta ósea en la forma crónica focal	17
Figura 8 Lesiones supurativas costrosas	20
Figura 9 Úlcera en la mucosa gingival en la forma diseminada crónica	21
Figura 10. Úlceras en la mucosa gingival en la forma diseminada crónica	21
Figura 11. Lesiones exantematosas en la forma aguda diseminada	23
Figura 12 Vesículas y úlceras en la piel de un niño de 1 año	23
Figura 13. Microfotografía de células de Langerhans	25
Figura 14 Microfotografías de células de Langerhans y eosinófilos	26
Figura 15 Ultraestructura de células de Langerhans	26
Figura 16 Microfotografía positiva de histiocitos con tinción S-100	30
Figura 17. Positividad para CD1 sobre la celularidad proliferante	32
Figura 18 Úlceras que forman costra en dermatitis atópica	33
Figura 19. Pápulas características del xantogranuloma juvenil	33
Figura 20. Diabetes mellitus	34



Figura 21	Gingivitis asociada a VIH	34
Figura 22	Sarcoidosis, múltiples lesiones en la zona peribucal	35
Figura 23	Radiolucideces múltiples.	36
Figura 24	Mieloma múltiple	37
Figura 25	Hiperparatiroidismo	39
Figura 26	Talasemia	40
Figura 27	Anemia de células falciformes	40
Figura 28	Periodontitis juvenil generalizada	41
Figura 29	Neutropenia cíclica	42
Figura 30	Agranulocitosis	43
Figura 31	Papillon-Lefèvre	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Tipos de macrófagos celulares.	6
Tabla 2	Clasificación de las histiocitosis	8
Tabla 3	Frecuencia del involucramiento óseo por granuloma eosinófilo	15
Tabla 4	Patrones morfológicos de la enfermedad de células de Langerhans	27
Tabla 5	Estudios complementarios para el diagnóstico de histiocitosis	28
Tabla 6	Principales marcadores inmunohistoquímicos.	31
Tabla 7	Comparación de los valores séricos en el metabolismo de las Enfermedades óseas.	38
Tabla 8	Pautas de quimioterapia sistémica para el tratamiento de las Histiocitosis	45



INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans, conocida anteriormente como histiocitosis X (término debido a su etiología desconocida), representa un conjunto de lesiones multisistémicas y es caracterizada por una proliferación anormal de células de Langerhans. En 1987 el grupo Working of the Histiocyte Society presentó una nueva clasificación y denominación para histiocitosis de células de Langerhans, basado en el criterio histogenético. Lesiones con los mismos rasgos histopatológicos fundamentales fueron consideradas como tres enfermedades independientes. No se ha podido determinar si esta enfermedad es de carácter benigno o maligno, ni tampoco se ha llegado a un acuerdo sobre su etiopatogenia.

Las células principales del sistema histiocítico son el fagocito mononuclear, la **célula de Langerhans** y la célula dendrítica folicular de los ganglios linfáticos. El rasgo ultraestructura más característico es la presencia de los gránulos de Birbeck, que tienen forma de bastones limitados por una membrana, con un estrado transversal regular, en algunos casos, un ensanchamiento en un extremo, por lo que se asemeja a una raqueta. Se desconocen la formación y la función de los gránulos de Birbeck, pero se postula que se forman por la endocitosis de un antígeno.

Es muy difícil precisar la incidencia de esta enfermedad, pues su presentación es poco frecuente, no existe una predisposición racial, ni geográfica, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en varones en una relación de 2:1, pero la gravedad de la enfermedad es mayor en las mujeres. Los síntomas y los signos varían considerablemente según los órganos infiltrados: hueso, piel, dientes, tejido gingival, oídos, órganos endocrinos, pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea pueden ser afectados y mostrar disfunción secundaria a la infiltración celular, la mayoría de los casos aparecen en individuos con edades entre 1 y 15 años de edad.

Las primeras manifestaciones de la enfermedad se presentan a nivel bucal, en su forma focal crónica figurando una destrucción periodontal que conduce a la pérdida de órganos dentarios sin encontrar una causa aparente ya que ésta se presenta predominantemente en niños y adultos jóvenes. La forma diseminada de la histiocitosis de células de Langerhans es más agresiva y no sólo involucra a huesos y pulmones, sino que afecta a órganos principales como hígado, piel y sistema nervioso, provocando en muchas ocasiones aún después del tratamiento el fallecimiento del paciente.

La identificación de histiocitos se basa en la suma de propiedades histoquímicas como la presencia de fosfatasa ácida y esterasa inespecífica y las características



inmunofenotípicas, como la presencia de la $\alpha(1)$ -tripsina, $\alpha(1)$ -antitripsina, lisozima o bien receptores para la lectina concanavalina A. Básicamente en todos los métodos de investigación de **inmunohistoquímica** (IHQ), el anticuerpo detecta al antígeno en el tejido, por una reacción antígeno-anticuerpo que debe hacerse visible, para lo cual debemos marcar al anticuerpo con un **marcador** variable en función de las necesidades. En muchas ocasiones, esta enfermedad es pasada por alto y confundida con una periodontitis juvenil o diabética, por lo que es importante realizar toda una serie de estudios de laboratorio e histopatológicos para poder diferenciar a la histiocitosis de células de Langerhans de otras enfermedades sistémicas como, osteomielitis, mieloma múltiple, hiperparatiroidismo, o un carcinoma metastásico entre otros.



ANTECEDENTES

Los monocitos fueron descubiertos en 1868 por Paul Langerhans, entonces estudiante de medicina del Instituto de Patología Médica de Berlín. Langerhans localizó las células primero en la piel, mucosa bucal y gingival, esófago y mucosa vaginal, hígado, timo y nódulos linfáticos¹ (Fig. 1)



Fig. 1 Paul Langerhans¹

La triada de lesiones líticas en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida asociada con enfermedad de Hand-Schüller-Christian, fue descrita por primera vez por Hand en 1893, en un paciente en el que diagnóstico por primera vez la enfermedad describiendo los síntomas de hepatoesplenomegalia y un exantema petequeal. Christian y otros describieron pacientes con la misma triada y pensaron que se debía a una disfunción hipofisaria.

Casi 30 años después, en 1924, Letterer describió el caso de un niño con una erupción exantemática hemorrágica, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, fiebre y anemia que provocaron la muerte del paciente. Siwe, en 1933 describió 7 casos adicionales y más tarde esta entidad clínica fue conocida con el nombre de enfermedad de Letterer-Siwe.

En 1940, Lichtenstein y Jaffé describieron dos pacientes con lesiones líticas óseas localizadas y denominaron a esta entidad **granuloma eosinófilo**, hoy denominado forma crónica focal. En 1953 Lichtenstein agrupó tres enfermedades, caracterizadas por infiltración y proliferación de histiocitos en diferentes órganos del cuerpo: síndrome de Schüller ó enfermedad de Hand-Schüller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y granuloma eosinófilo, llamando a éstas como histiocitosis X, término acuñado por Lichtenstein en 1935, la X debido a que se desconocía su patogenia.

El descubrimiento de Basset en 1965 de gránulos ultraestructurales dentro del citoplasma de células de Langerhans presentes en la biopsia de granuloma eosinófilo pulmonar de una mujer de 40 años, marcó el primer paso en la historia de la histiocitosis^{2,3}

En un análisis morfológico estos cuerpos "X" aparecen bien definidos, con un núcleo central pentalaminar, regularmente estrado en intervalos de 10nm guardando mucha semejanza a una cremallera (interdigitados). Estas investigaciones mostraron que



aquellas células, que aunque incapaces de dividirse y unirse, eran capaces de formar grandes policariocitos y mantener la capacidad de producir los gránulos característicos por varias semanas. Además bajo estas condiciones *in vitro* los cuerpos "X" fueron abundantes, permanentes y con estructura citoplasmática permanente, capaces de sobrevivir a la muerte celular.

También se demostró una actividad formadora de colágena en estas células con abundante síntesis de triglicéidos donde se cultivaron en medios contaminados de precursores radioactivos de lípidos como H-senna, C-glicerol y C-colina y la capacidad latente de fagocitar

En 1972 Kuitscher denominó a esta enfermedad como reticulosis, por la acumulación de células del sistema reticuloendotelial con acumulación de masas granulomatosas en una a varias regiones del cuerpo; la intensidad, el grado de diseminación y la localización de las lesiones determinarían la gran variedad de reticulosis

Todos estos datos estructurales y citoquímicos convergen en la postulación de 1973, donde la histiocitosis X era una enfermedad de proliferación de células de Langerhans pertenecientes al sistema histiocito-macrófago.⁴

En 1987 el grupo Writing of the Histiocyte Society presentó una nueva clasificación y denominación para histiocitosis X, basado en el criterio histogenético. Lesiones con los mismos rasgos histopatológicos fundamentales fueron consideradas como tres enfermedades independientes. Sin embargo, la hipótesis de que las tres entidades eran en esencia un único proceso patológico con múltiples manifestaciones clínicas llevó a una diversidad de nombres, siendo el más común el de *histiocitosis X*, porque reconocía la proliferación de histiocitos y el factor etiológico desconocido "X".⁵

En 1988 el término de **enfermedad de células de Langerhans** fue aceptado por muchos como reemplazo del término *histiocitosis X*, abarcando sus tres entidades patológicas. Debido al tipo de célula más frecuente, implicada en trastornos proliferativos como la célula Langerhans por lo que la enfermedad también puede denominarse histiocitosis de células de Langerhans.⁵ También se han utilizado términos como *granuloma de células de Langerhans*, *histiocitosis idiopática*, pero el término más empleado actualmente es el de **histiocitosis de células de Langerhans** por que la causa es desconocida, pero el proceso es probable que sea un trastorno de las células inmunitarias.⁶



DEFINICIÓN

La enfermedad de células de Langerhans es un grupo de anomalías caracterizadas por la proliferación local o generalizada de histiocitos (células de Langerhans), pero difiriendo en su morfología y patrones inmunohistoquímicos, así como sus características electromicroscópicas. Las células principales del sistema histiocítico son el fagocito mononuclear, la célula dendrítica de Langerhans y la célula dendrítica folicular de los ganglios linfáticos.^{7,8.}

El término "histiocitosis" fue empleado con anterioridad para designar diversos trastornos proliferativos de histiocitosis y macrófagos. Existe un conjunto de trastornos caracterizados por la proliferación de un tipo de histiocito denominado célula de Langerhans y eosinófilos, estas células de Langerhans se asocian a proliferaciones análogas a tumores, pero las pruebas existentes son insuficientes para considerarlas verdaderamente neoplásicas. Por acuerdo general parece ser que se trata de trastornos reactivos en los que la proliferación de las células de Langerhans son consecuencia de alteraciones de la inmunoregulación.^{6,9}

La histiocitosis de células de Langerhans, previamente denominada histiocitosis X, es una enfermedad de origen desconocido que se caracteriza por acumulaciones de macrófagos repletos de colesterol en los huesos y en los tejidos blandos. Los depósitos anormales de lípidos se denominan *lipoidosis*, la mayoría de las cuales se producen por una alteración genética. Para algunos autores la histiocitosis es una anomalía de origen congénito por disminución de una enzima del metabolismo del colesterol, lo que indicaría que los lípidos que contienen los histiocitos proliferativos son sintetizados por la propia célula.^{10.}

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS DE LANGERHANS?

La denominación de macrófagos, engloba en realidad una serie de células que *derivan de otras precursoras de la médula ósea, con características poco distintivas y con funciones similares a las de otras células (células dendríticas de ganglios linfáticos)* distribuidas en varios lugares del organismo. Así, los macrófagos van a recibir diferentes denominaciones según los diferentes tejidos en donde se encuentren¹¹(Tabla 1).



DEFINICIÓN

La enfermedad de células de Langerhans es un grupo de anomalías caracterizadas por la proliferación local o generalizada de histiocitos (células de Langerhans), pero difiriendo en su morfología y patrones inmunohistoquímicos, así como sus características electromicroscópicas. Las células principales del sistema histiocítico son el fagocito mononuclear, la célula dendrítica de Langerhans y la célula dendrítica folicular de los ganglios linfáticos ^{7,8}

El término "histiocitosis" fue empleado con antelación para designar diversos trastornos proliferativos de histiocitos y macrófagos. Existe un conjunto de trastornos caracterizados por la proliferación de un tipo de histiocito denominado célula de Langerhans y eosinófilos, estas células de Langerhans se asocian a proliferaciones análogas a tumores, pero las pruebas existentes son insuficientes para considerarla verdaderamente neoplásicas. Por acuerdo general parece ser que se trata de trastornos reactivos en los que la proliferación de las células de Langerhans son consecuencia de alteraciones de la inmunoregulación ^{6,9}

La histiocitosis de células de Langerhans, previamente denominada histiocitosis X, es una enfermedad de origen desconocido que se caracteriza por acumulaciones de macrófagos repletos de colesterol en los huesos y en los tejidos blandos. Los depósitos anormales de lípidos se denominan lipoidosis, la mayoría de las cuales se producen por una alteración genética. Para algunos autores la histiocitosis es una anomalía de origen congénito por disminución de una enzima del metabolismo del colesterol, lo que indicaría que los lípidos que contienen los histiocitos proliferativos son sintetizados por la propia célula.¹⁰

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS DE LANGERHANS?

La denominación de macrófagos, engloba en realidad una serie de células que derivan de otras precursoras de la médula ósea, con características poco distintivas y con funciones similares a las de otras células (células dendríticas de ganglios linfáticos) distribuidas en varios lugares del organismo. Así, los macrófagos van a recibir diferentes denominaciones según los diferentes tejidos en donde se encuentren ¹¹(Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de macrófagos celulares¹

Localización	Denominación
Médula ósea	Macrófago
Sangre	Monocitos
tejido conectivo	Histiocitos
Riñón	Macrófago mesangial
Hígado	células de Kupffer
Pulmón	macrófago alveolar
Serosas	Macrófagos de las serosas
Bazo	Macrófagos esplénicos
Hueso	Osteoclastos
Ganglio linfático	Macrófagos sinusales
sistema nervioso	células de microglia
Piel	Células de Langerhans*
Diversas lesiones	Células gigantes multinucleadas y células epiteloideas

*En la actualidad, la célula de Langerhans se incluye entre las denominadas células dendríticas, con actividad presentadora de antígeno y actividad fagocítica mucho menor que la de los macrófagos ordinarios

A este conjunto de células histiocíticas se le da la denominación genérica de **sistema retículoendotelial** o **sistema mononuclear fagocítico**.

Células presentadoras de antígenos

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígeno que representan un componente importante de las defensas cutáneas y, por consiguiente, del organismo. Pueden aparecer en todas las capas de la epidermis pero se ven con mayor frecuencia en el estrato espinoso. Tienen un núcleo oscuro y un citoplasma muy claro, con tendencia a encoger, dado que no poseen desmosomas contra las células vecinas. En los preparados teñidos con técnicas especiales (ej., tinción inmunohistoquímica para el receptor de superficie CD1) se distinguen numerosas prolongaciones que se extienden desde el cuerpo celular hacia los espacios intermedios entre los queratinocitos adyacentes por lo que las células de Langerhans forman un reticulado regular y cerrado a través de toda la parte suprabasal de la epidermis (en conjunto, las células de Langerhans representan alrededor del 2% del total de células de la epidermis).

Además de la epidermis, las células de Langerhans también aparecen en estructuras originadas a partir de ella, salvo las glándulas sudoríparas, y en otros epitelios planos estratificados, por ejemplo, istmo de las fauces, el esófago y la vagina (pero no en la córnea)¹²



El rasgo ultraestructuras más característico es la presencia de los gránulos de Birbeck, con forma de bastones limitados por una membrana, con un estriado transversal regular, en algunos casos, con un ensanchamiento en un extremo, por lo que se parecen a una raqueta. Se desconocen la formación y la función de los gránulos de Birbeck, pero se postula que se forman por la endocitosis de un antígeno (Fig 2)



Fig.2 Gránulos de Birbeck, parecen a raquetas de tenis ¹

Al igual que para los macrófagos, se ha demostrado que las células de Langerhans se desarrollan a partir de precursores derivados de la médula ósea que (posiblemente a través del torrente sanguíneo) llegan a la piel y migran hacia la epidermis, donde terminan su diferenciación a células de Langerhans maduras que contienen gránulos de Birbeck. Dado que se ha demostrado que tienen capacidad para captar antígenos que ingresan por la epidermis, para tratarlos y presentarlos a los linfocitos T, con la consiguiente inducción de una respuesta inmunológica.

La reacción de los linfocitos T puede tener lugar en la epidermis, puesto que siempre se encuentra allí una pequeña cantidad de linfocitos T, puede tener lugar en la misma epidermis después de captar el antígeno y se desplazan a los ganglios linfáticos regionales.

En consecuencia las células de Langerhans epidérmicas representan una población celular muy dinámica que, en promedio, permanecen en la epidermis unas tres semanas. Se considera que la cantidad total de células de Langerhans es de unos mil millones, con un recambio diario de unos 45 millones ^{12,13,14}



CLASIFICACION DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

La enfermedad de células de Langerhans tiene múltiples manifestaciones clínicas. Sobre la base de la edad del paciente, al comienzo y de la distribución de las lesiones, la enfermedad se ha agrupado en tres síndromes clínicos, los cuales pueden tener los mismos hallazgos histopatológicos.¹

La valoración del grado de celularidad y de atipia del tejido lesionado no ha demostrado constituir un índice pronóstico confiable. Se obtiene una información más precisa mediante la determinación del número de huesos y órganos afectados y de otras disfunciones corporales¹⁵. (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de las Histiocitosis²

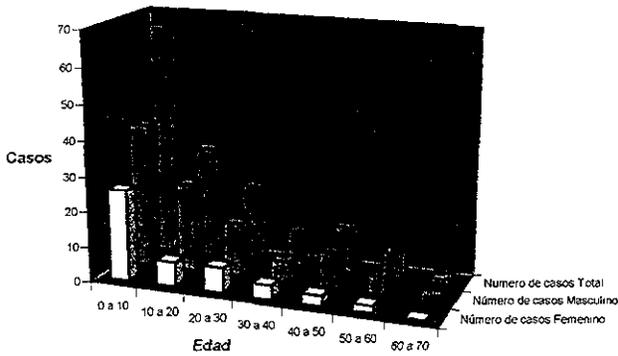
SINDROME	TRASTORNOS
Histiocitosis de clase I	Granuloma Eosinófilo
Histiocitosis de células de Langerhans.	Enfermedad de Letterer-Siwe.
(Histiocitosis X)	Enfermedad de Hand-Schüller-Christian
Histiocitosis de clase II	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.
Síndromes hemofagocíticos	Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones.
(histiocitosis distintas a las de células de Langerhans)	Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva.
Histiocitosis de clase III	Leucemias
Histiocitosis malignas.	Leucemia monocítica aguda.
	Leucemia monocítica crónica
	Leucemia mielomonocítica crónica
	Histiocitosis malignas (incluye algunos
	Casos denominados reticulosis medular histiocítica).
	Linfoma histiocítico verdadero



EPIDEMIOLOGIA

Es muy difícil precisar la incidencia de esta enfermedad, pues su presentación es poco frecuente, ésta se presenta con mayor frecuencia en los varones en una proporción de 2.1, pero la gravedad de la misma es mayor en el género femenino

Distribución por edades de histiocitosis de células de Langerhans



Número de casos Femenino
 Número de casos Masculino
 Número de casos Total

Edad (en años)	Número de casos		
	Femenino	Masculino	Total
0 a 10	26	41	67
10 a 20	7	25	32
20 a 30	7	15	22
30 a 40	4	6	10
40 a 50	3	10	13
50 a 60	2	5	7
60 a 70	0	1	1



La incidencia en el número de casos de enfermedad de células de Langerhans oscila entre 1/200 000 y 1/2 000 000. Afecta de manera principal a lactantes y niños pequeños, también están descritos casos en adultos e incluso en ancianos (gráfica 1)¹⁷

De un estudio realizado de 1942 a 1996 se registraron 238 casos de histiocitosis de células de Langerhans de los cuales el 61.5% fueron hombres y el 34.9% eran mujeres, con un rango de edad de 1 mes a 66 años de edad. De los 238 casos registrados el 56.6% desarrolló la enfermedad en la primera y segunda década de la vida.¹⁷ No existe alguna prevalencia por zona geográfica ni estación del año. Aunque la forma crónica focal de la enfermedad tiene mayor incidencia en el norte de Europa y raramente se presente en pacientes de raza negra.^{16,1}

ETIOLOGIA

La etiopatogenia de la enfermedad de células de Langerhans es aún confusa. Hand, al discutir la etiología de su paciente, sugería que podía ser debida a un agente infeccioso. Más tarde se postuló una anomalía en el metabolismo lipídico, como en los xantomas pero finalmente se excluyó. Basándose en la respuesta que tiene la enfermedad de células de Langerhans a la terapia con antibióticos y esteroides, algunos autores sugieren que la causa de ésta enfermedad se debe a diversos procesos infecciosos, pero aún no se ha comprobado esta teoría.

En un estudio de 270 muertes debidas a la enfermedad de células de Langerhans en Estados Unidos, se encontraron cinco parejas de hermanos incluido un conjunto de gemelos. Esto junto con la alta tasa de mortalidad de los pacientes menores de 1 año conduce a la conclusión de que la enfermedad tiene un origen prenatal.

Ni la etiología ni la patogenia son aún claras en la enfermedad de células de Langerhans. Sin embargo, las investigaciones han dilucidado la célula en la que se origina este proceso. Existen semejanzas ultraestructurales e inmunohistoquímicas entre la célula proliferativa de esta enfermedad y la célula de Langerhans que normalmente reside en la epidermis y la mucosa.

Se cree que la forma aguda de este padecimiento y algunos casos de la forma crónica tal vez representen una transformación neoplásica. Sin embargo, sólo en unos cuantos casos de la enfermedad de células de Langerhans se han señalado anomalías del contenido de DNA en las células proliferativas. Investigaciones más recientes en un



La incidencia en el número de casos de enfermedad de células de Langerhans oscila entre 1/200.000 y 1/2.000.000. Afecta de manera principal a lactantes y niños pequeños, también están descritos casos en adultos e incluso en ancianos (gráfica 1)¹⁷

De un estudio realizado de 1942 a 1996 se registraron 238 casos de histiocitosis de células de Langerhans de los cuales el 61,5% fueron hombres y el 34,9% eran mujeres, con un rango de edad de 1 mes a 66 años de edad. De los 238 casos registrados el 56,6% desarrolló la enfermedad en la primera y segunda década de la vida.¹⁷ No existe alguna prevalencia por zona geográfica ni estación del año. Aunque la forma crónica focal de la enfermedad tiene mayor incidencia en el norte de Europa y raramente se presente en pacientes de raza negra.^{16,1}

ETIOLOGIA

La etiopatogenia de la enfermedad de células de Langerhans es aún confusa. Hand, al discutir la etiología de su paciente, sugería que podía ser debida a un agente infeccioso. Más tarde se postuló una anomalía en el metabolismo lipídico, como en los xantomas pero finalmente se excluyó. Basándose en la respuesta que tiene la enfermedad de células de Langerhans a la terapia con antibióticos y esteroides, algunos autores sugieren que la causa de ésta enfermedad se debe a diversos procesos infecciosos, pero aún no se ha comprobado esta teoría.

En un estudio de 270 muertes debidas a la enfermedad de células de Langerhans en Estados Unidos, se encontraron cinco parejas de hermanos incluido un conjunto de gemelos. Esto junto con la alta tasa de mortalidad de los pacientes menores de 1 año conduce a la conclusión de que la enfermedad tiene un origen prenatal.

Ni la etiología ni la patogenia son aún claras en la enfermedad de células de Langerhans. Sin embargo, las investigaciones han dilucidado la célula en la que se origina este proceso. Existen semejanzas ultraestructurales e inmunohistoquímicas entre la célula proliferativa de esta enfermedad y la célula de Langerhans que normalmente reside en la epidermis y la mucosa.

Se cree que la forma aguda de este padecimiento y algunos casos de la forma crónica tal vez representen una transformación neoplásica. Sin embargo, sólo en unos cuantos casos de la enfermedad de células de Langerhans se han señalado anomalías del contenido de DNA en las células proliferativas. Investigaciones más recientes en un



número limitado de sujetos demostraron una proliferación clonal de células de Langerhans, apoyando la idea de un proceso neoplásico

También se ha sugerido que la enfermedad puede ser resultado de una reacción de anticuerpo-antígeno desconocido. En algunos casos estudiados se ha detectado la presencia de diversos virus, específicamente el herpes virus humano tipo 6, virus de Epstein-Barr o el VIH pero hasta la fecha no han encontrado un vínculo que pueda relacionar a estos virus con la etiopatogenia de la enfermedad de células de Langerhans ^{17 18}

La deficiencia de linfocitos supresores T y concentraciones bajas de factor tímico en suero señalan la presencia de una anomalía del timo en esta enfermedad. Estas anomalías inmunitarias pueden dar mecanismos reguladores normales con la subsecuente proliferación de células de Langerhans. Las células de la histiocitosis secretan varias citocinas que activan a los linfocitos T, macrófagos, eosinófilos y otras células inflamatorias que incrementan el daño de las lesiones de dicha enfermedad

Permanece dudosa la causa que desencadena la proliferación de estas células, el hecho de observar en las células de Langerhans antígenos relacionados con el sistema monocítico-macrófago (CD11B, CD11C, CDW32, CD68,) ocasiona incertidumbre respecto a si la célula de Langerhans que prolifera es normal o anormal. Por otra parte, se ha comprobado con tinciones inmunohistoquímicas que las células de Langerhans y algunas células tumorales poseen la proteína S-100 y el antígeno HLA-DR y carecen de las enzimas muramidasa y alfa-1-antiquimiotripsina.^{7,10}

De igual forma hay evidencia de que algunos pacientes con enfermedad de células de Langerhans presentan deficiencias en algunos aspectos de su sistema inmunitario. En aproximadamente el 50% de los pacientes se ha observado la ausencia de receptores histamínicos H² en los linfocitos T supresores (posiblemente en asociación con deficiencias de hormonas tiroideas), hipogammaglobulinemia variable, presencia de autoanticuerpos o disglobulinemia, y la disminución de la respuesta a antígenos en las pruebas dérmicas



El papel que desempeñan todos estos cambios en la patogenia de la enfermedad es incierto, pudiendo ser el timo el órgano donde se inicia la disfunción. Estos cambios (incluyendo el infiltrado celular) podrían representar la respuesta a un agente todavía no identificado, ser un defecto inmunológico secundario a la infiltración tímica^{19,20}

Igualmente se ha postulado una posible predisposición genética. En esta perspectiva, una doble mutación apoya la hipótesis de Knudson postulada por Egeler. Sin embargo, esta especulación puede explicar la excepcional existencia de casos familiares y la ocurrencia discordante de formas localizadas y diseminadas. Esta teoría se relaciona con las caderinas E que son unas importantes moléculas de adhesión, especialmente de células epiteliales.

Las caderinas pertenecen a la familia de moléculas de adhesión dependientes del calcio, se explica así que a menudo las células se disocian cuando se eliminan los iones de calcio del medio extracelular. Mediante la técnica de anticuerpos se ha demostrado la existencia de una serie de caderinas, de las cuales las primeras y mejor caracterizadas reciben su nombre de los tejidos en los cuales se demostraron por primera vez. (Fig 3 y 4)

Las caderinas están constituidas por glucoproteínas transmembrana con sitios de unión sobre las moléculas de hidrato de carbono localizadas sobre la superficie externa de la célula e incluyen, por ejemplo, caderina E (se encuentra sobre todo en el tejido epitelial), caderina N (sobre todo en el tejido nervioso) y caderina P (en especial en la placenta). Todas las células de los mamíferos tienen sobre la superficie caderinas específicas para determinados tipos celulares o grupos de tipos celulares. El extremo citoplasmático de las moléculas de caderinas está unido mediante proteínas insertadas llamadas **cateninas** a los filamentos intermedios o a los filamentos de actina del citoesqueleto, lo cual es decisivo para la fuerza de las uniones entre las células.

Las caderinas se producen continuamente en grandes concentraciones en casi todos los tejidos donde se encuentran. La producción y la actividad de la caderina E es necesaria para que las células epiteliales se mantengan unidas. En ausencia de caderina E, las proteínas que intervienen en la adhesión celular de las células epiteliales son incapaces de mantener la cohesión entre ellas.

La maduración de las células de Langerhans coincide con su migración para el entorno epitelial dirigiéndose por el drenaje de los nodos linfáticos, esto permite una baja



concentración de caderina E que es requerida funcionalmente. Tanto las cateninas alfa y beta son esenciales para que la caderina E funcione como molécula de adhesión

La hipótesis dice que existe una mutación (en el cromosoma 5) que provoca un bloqueo en la cascada caderina E-B catenina ocasionando que las células de Langerhans sean arrastradas en un estado proliferativo mostrando signos de activación celular, por incremento de la catenina B citoplasmática que da pie a la transcripción de células de Langerhans²⁰



Fig. 3.E-Caderina. Inmunotinción localizada en la membrana celular²



Fig .4 E-Caderina. Expresión en la mucosa normal²



CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Los síntomas y los signos varían considerablemente según los órganos infiltrados: hueso, piel, dientes, tejido gingival, oídos, órganos endocrinos, pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea pueden ser afectados y mostrar disfunción secundaria a la infiltración celular, la mayoría de los casos aparecen en individuos con edades entre 1 y 15 años de edad.

Forma crónica focal (Granuloma eosinófilo).

La forma crónica focal anteriormente denominada como granuloma eosinófilo representa la forma más benigna del grupo de la enfermedad de células de Langerhans. Se caracteriza generalmente por una lesión osteolítica, pero también puede llegar a afectar a los pulmones. Dado que las lesiones óseas son también una característica de la forma crónica sistémica de la enfermedad, puede existir alguna confusión al momento de realizar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Caracteres clínicos generales

Se presenta con mayor frecuencia en varones en una relación de 2:1, durante la primera década de la vida, también se ha presentado en adultos jóvenes y puede ocasionalmente ocurrir en la sexta y séptima décadas de la vida¹⁰.

En una serie de 28 casos la edad promedio fue de 13,3 años. La forma crónica focal no produce síntomas sistémicos, la enfermedad aparece como una lesión osteolítica de los huesos largos o planos (Tabla 3). Las lesiones aparecen en el cráneo y fémur de niños, y rodillas de los adultos jóvenes, aunque otros huesos también pueden llegar a involucrarse, como los huesos de las manos y de los pies. Aquí el diagnóstico sólo es establecido por biopsia^{16,17,18}.

En algunas ocasiones estas lesiones son asintomáticas, pero otras presentan dolor, sensibilidad y tumefacción del hueso afectado. Se presentan secuelas neurológicas debidas a una compresión de la médula espinal como resultado del involucramiento vertebral, causando debilidad y dolor asociados en las extremidades inferiores, causando que el niño pequeño se niega a caminar o inclusive exista parálisis.



Tabla 3.- Frecuencia del involucramiento óseo por granuloma eosinófilo en 63 casos recogidos de la bibliografía³

Cráneo	19	Húmero	3
Fémur	10	Cavícula	3
Costilla	8	Mastoides	2
Mandíbula	6	Escápula	2
Vértebra	6	Peroné	1
Pelvis	4	Tibia	1

La histiocitosis sistémica puede afectar a los pulmones, en la forma crónica focal puede ocurrir una lesión pulmonar local. Una revisión de la historia natural de esta enfermedad indica que se ve primordialmente en el adulto joven, en varones caucásicos, la radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial difuso nodular fino con pequeñas zonas quísticas que ofrecen una imagen en panal de abejas. El diagnóstico requiere biopsia pulmonar.

Un tercio de los pacientes con forma "unifocal" inicial del SNC desarrollan enfermedad sistémica dentro de los 18 meses. Estas lesiones pueden corresponder a "granulomas" que se comportan como masas espacio-ocupantes que refuerzan a áreas desmielinizantes. Algunos pacientes con histiocitosis de células de Langerhans muestran áreas de dermatitis seborreica y pequeños nódulos o pápulas que pueden ulcerarse y a la vez son asintomáticos.

En las pruebas de laboratorio se presenta elevada la sedimentación de eritrocitos y leve leucocitosis.^{1, 16, 18}

Manifestaciones bucales

El granuloma eosinófilo puede afectar a ambos maxilares, pero generalmente se presenta en la mandíbula, con frecuencia se encuentran procesos osteolíticos aislados que están localizados central o periféricamente. Los focos dispuestos en el centro del hueso maxilar generalmente se descubren tras un examen radiográfico de rutina en el que se observan como radiotransparencias parecidas a quistes, bien circunscritas, desde forma oval hasta redonda, o como transparencias más parecidas a una mancha con contornos indefinidos. (Fig 5 y 6)



En los procesos alveolares (localización periférica) se puede observar una desintegración ósea extendida, irregularmente horizontal. Las lesiones se localizan tanto en los maxilares como en la mucosa (a veces en este caso como consecuencia de la diseminación de la de la enfermedad en la estructura ósea afectada).^{21 22, 23}

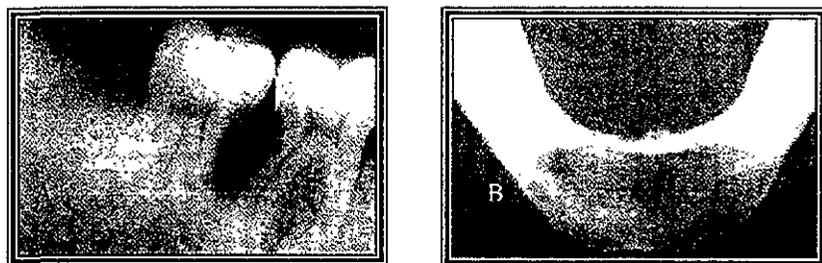


Fig 5.(A) Radiografía periapical de una lesión intraósea de la forma focal crónica (granuloma eosinófilo) localizada en la cresta ósea entre los molares. (B) Radiografía oclusal de una lesión de forma crónica focal de la enfermedad, en la parte anterior de la mandíbula en un paciente edéntulo.⁴



Fig. 6. Ortopantomografía de la forma crónica diseminada, en la cual los dientes parecen estar flotando.⁵

Cuando se desarrolla la enfermedad de células de Langerhans en algunos de los maxilares se produce un infiltrado celular que se localiza comúnmente en el hueso alveolar de los maxilares, el ligamento periodontal y la mucosa que rodea la lesión (la localización más frecuente es la encía y en segundo lugar la lengua). La sintomatología puede variar



desde sensibilidad dentaria hasta dolor de los tejidos que recubren el hueso afectado, tumoración o tumefacción, halitosis y en muchos casos pérdida de los dientes en la zona del hueso involucrado. En los niños se puede manifestar como erupción y exfoliación prematura de la dentición e incluso puede haber expulsión de los folículos dentarios permanentes deformados ^{10 16}

En otras ocasiones se manifiesta como retraso en la cicatrización de los procesos alveolares después de realizarse extracciones, complicándose con la creación de fístulas orosinusales. Después de la consiguiente pérdida dental, se siguen reconociendo estas lesiones en las radiografías en forma de tumoraciones semiesféricas, muy diferentes a los alvéolos vacíos. Las lesiones gingivales semejan signos y síntomas de enfermedad periodontal, como sangrado gingival, bolsas periodontales, destrucción del hueso alveolar, periodontitis marginal y movilidad dentaria (Fig 17), pudiéndose presentar al mismo tiempo adenopatías cervicales

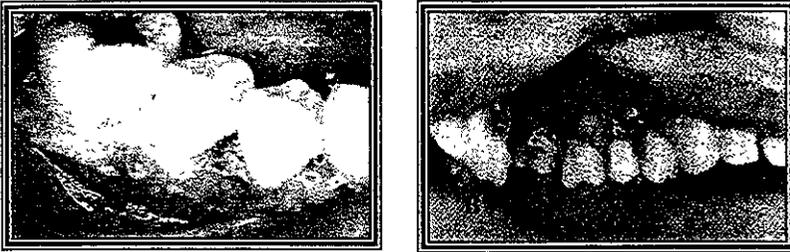


Fig. 7 A y B Lesión que afecta la cresta ósea en un área localizada que aparece clínicamente como una zona de enfermedad periodontal avanzada ⁶

El proceso destructivo de la enfermedad no se detiene después de efectuar extracciones dentales (que a menudo se realizan por no efectuar el diagnóstico de la enfermedad por parte del cirujano dentista), o después de la caída espontánea de los dientes, sino que sigue propagándose hasta la destrucción de todo el maxilar, en estos casos, existe una mayor predisposición a la fractura ósea

La localización más frecuente de ésta lesión en mandíbula es la región de los molares. Si la afectación es en el cuerpo mandibular no hay repercusión fisiológica, y son



raros los casos en los que se inicia con un signo de Vincent (necrosis gingival sin preceder de una úlcera) Pero si la localización es condilar, provoca disfunción de la articulación temporomandibular, con alteración de los movimientos mandibulares al abrir la boca, desviándose hacia el lado afectado ²⁴

La forma crónica focal de la enfermedad de células de Langerhans puede diferenciarse de las siguientes enfermedades:

- Periodontitis juvenil o diabética
- Hipofosfatasa
- Leucemia
- Neutropenia cíclica
- Mieloma múltiple

Forma diseminada crónica (Enfermedad de Hand-Schüller-Christian.)

En la mayoría de los casos la enfermedad de células de Langerhans multifocal o diseminada crónica se presenta en niños (de 2 a 5 años de edad), predominantemente en varones. Clásicamente, existía una tríada patognomónica para definir la enfermedad de Hand-Schüller-Christian exoftalmos, diabetes insípida y afectación ósea, en la actualidad sólo el 20-25% de los pacientes presentan el cuadro completo.

Los exoftalmos son consecuencia del involucramiento de los huesos de la órbita como respuesta a la infiltración celular en los tejidos circundantes, al igual que en el hueso esfenoides, silla turca, mandíbula, mastoides y los huesos largos de las extremidades pueden presentarse lesiones.

Los patrones neurológicos por afectación de la hipófisis o de sus proximidades determinan endocrinopatías como la diabetes. La incidencia de diabetes insípida es de entre 20% y 50% en casos con formas sistémicas, en los niños afectados con esta enfermedad la diabetes insípida usualmente se desarrolla en cualquier etapa de esta enfermedad, ya sea antes, durante o después del tratamiento quimioterápico. En adultos, la diabetes insípida puede ser consecuencia de cualquier otra enfermedad, aunque los datos de laboratorio pueden revelar hipernatremia y osmolaridad baja ^{1,28} La imagen por resonancia magnética puede mostrarnos un aumento anormal en el tallo pituitario, observándose un engrosamiento



hipotalamo-infundibular que conforma una masa supraselar.^{116-117,118} Las enfermedades granulomatosas y las metástasis pueden causar engrosamiento del tallo pituitario, pero el contexto clínico y los antecedentes facilitan el diagnóstico diferencial.

Otras endocrinopatías se deben a deficiencias de la hormona de crecimiento, y se manifiestan como hipogonadismo, baja estatura, retraso de la pubertad e insuficiencia tiroidea. Por proximidad a las células mastoideas del proceso cursa a veces también con mastoiditis y otitis media, dando como resultado colesteatomas.

Las lesiones cutáneas son papulares, en ocasiones en placa o con aspecto xantomatoso. Las lesiones llegan a ulcerarse y se presentan a menudo en el mismo lugar que las úlceras presentes en la forma localizada (Fig. 8).

El cerebro también puede estar afectado como en la forma multifocal de la enfermedad. Los signos neurológicos son vértigo, ataxia, disfagia, cefalea, demencia progresiva, parálisis parcial o total, perturbaciones del habla, creciente debilidad muscular, convulsiones y ataxia ocular.

La función pulmonar también puede estar alterada, el epitelio normal del tracto respiratorio muestra un incremento en el número de células de Langerhans, provocando una disminución en la oxigenación de la sangre. El hígado puede degenerar en una cirrosis crónica y colangitis esclerosante.



Fig 8 Lesiones supurativas costrosas en el conducto auditivo externo de un paciente con enfermedad de células de Langerhans⁷

El análisis inmunológico no revela algún defecto en el funcionamiento de los linfocitos T o B, sin embargo, algunos niños manifiestan una deficiencia en los linfocitos T supresores asociados con el incremento en el número de linfocitos citotóxicos T

Manifestaciones bucales

Pueden llegar a presentarse lesiones en la mandíbula de manera muy similar que en la forma crónica focal. Donde está presente el dolor, tumefacción de la zona y una virtual disminución del volumen del cuerpo y rama de la mandíbula, desplazamiento de dientes deciduos y erupción prematura de los dientes permanentes. En el hueso maxilar también son comunes estas lesiones, en la mayoría de los casos la tumefacción de las corticales de ambos maxilares se encuentra acompañada de la presencia de una úlcera hemorrágica en la mucosa (Fig. 9 y 10). La región periapical de los dientes muestra los primeros signos de



manifestación de la enfermedad, con la subsecuente erosión de la lamina dura formando la imagen clásica de **dientes flotando en el aire**.

El diagnóstico de la enfermedad de células de Langerhans puede realizarse en la primera etapa de la enfermedad tomando en cuenta la biopsia, úlceras gingivales y erupción prematura de dientes ^{18,1}

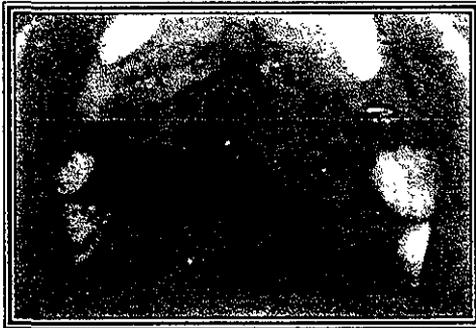


Fig.9. Enfermedad de Hand-Schüller-Christian, úlcera en la mucosa gingival y palatina.⁷



Fig. 10 Úlcera vegetante en el paladar de un niño de 2 años de edad ⁷



Forma aguda diseminada (Enfermedad de Letterer-Siwe)

La enfermedad de Letterer-Siwe representa la forma más severa de la enfermedad. Se presenta con mayor frecuencia en niños de 2 años de edad aunque también se presenta en adultos. El pronóstico es desfavorable ya que existe un índice de mortalidad del 50%, esta forma de la enfermedad se caracteriza por el involucramiento de múltiples órganos. Se acompaña de un cuadro de síntomas generales como malestar, fiebre, astenia y caquexia progresiva.

Lesiones pulmonares

Los datos radiográficos y clínicos de las lesiones pulmonares son los mismos en la histiocitosis sistémica que en las lesiones pulmonares localizadas. En los casos fulminantes el paciente puede fallecer de *cor pulmonar*, sin embargo, en la enfermedad sistémica si el paciente sobrevive no se desarrollan las alteraciones fibróticas que aparecen en la enfermedad localizada en los pulmones. Puede ocurrir un neumotórax espontáneo que haga temer por la vida del paciente. Los episodios recidivantes de neumotórax espontáneos pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y un indicio para establecer el diagnóstico de esta enfermedad. También se puede cursar con disnea, taquipnea, dolor torácico, pérdida de peso, y hemoptisis.¹

Lesión esplenohepática: El hígado se afecta originando hepatomegalia con elevación de las enzimas hepáticas. En una etapa tardía pueden aparecer complicaciones como colestasis, varices esofágicas e hipertensión portal, hipoproteinemia, severa coagulopatía y hemorragia. También se observan diarrea y esplenomegalia, la diarrea se desarrolla como resultado de la lesión hepática que produce un infiltrado celular a la lámina propia del intestino.

Lesiones de la piel: Predomina un exantema, aislado o con vesículas (amarillentas, rosáceas o purpúricas). Por su evolución dan lugar a la formación de costras, pústulas y ulceraciones, linfadenopatías y otitis media (Fig. 11, 12).

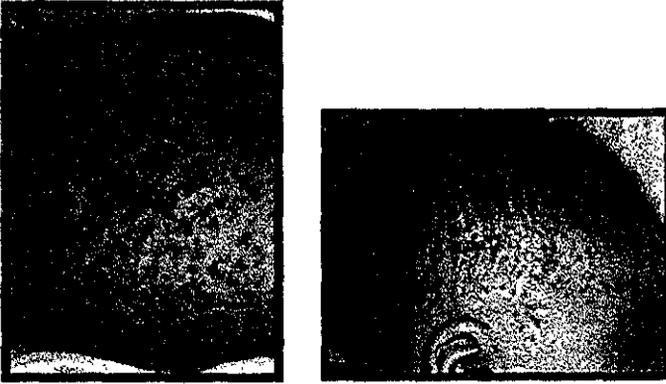


Fig. 11 Lesiones exantematosas en un recién nacido con histiocitosis de células de Langerhans⁷



Fig. 12 Vesículas y úlceras en la piel de un niño de 1 año¹²

Se localizan fundamentalmente en el tronco, el abdomen, las extremidades y el cuero cabelludo (con aspecto seborreico), canal auditivo, escápula cara En mucosa bucal aparecen úlceras que pueden sobreinfectarse

Lesiones óseas: Las lesiones óseas pueden ser resultado de la pancitopenia. El descenso del hematócrito puede ser consecuencia de una hemofagocitosis e hiperesplenismo por reemplazo de los elementos hematopoyéticos por células inflamatorias.^{1,17, 18}



ESTUDIOS RADIOGRAFICOS.

Los hallazgos radiológicos aparecen aproximadamente 6 semanas después de la presentación de los primeros síntomas. Se debe realizar una placa de tórax (en posición anteroposterior y lateral) y una serie ósea.

No es recomendable un estudio de tomografía axial computarizada ante la presencia de diabetes insípida. La imagen por resonancia magnética nos puede diagnosticar involucramiento del hipotálamo y la de glándula pituitaria.

La gammagrafía ósea está indicada para valorar lesiones múltiples y para excluir una enfermedad polioestótica, la prueba mostrará hipercaptación en el hueso afectado.¹⁰



HISTOPATOLOGÍA.

Morfológicamente y fenotípicamente, las células de Langerhans patológicas se asemejan a las células de Langerhans presentes en el estrato basal de la piel durante los procesos inflamatorios, en estos casos actúan como centinelas e inician una respuesta inmune como presentadores de antígenos a los linfocitos T-CD4^{10,7,17} Microscópicamente las células de Langerhans pueden unirse y formar células gigantes multinucleadas con abundante citoplasma con bordes celulares indiferenciados y núcleos ovales o lobulados con una apariencia de granos de café. (Fig.13)²⁹ Estas células se agrupan en capas y pueden mezclarse en un número variable de eosinófilos (rasgo histopatológico útil para diferenciar las frecuentes lesiones inflamatorias periapicales y periodontales de la enfermedad de células de Langerhans y otras células inflamatorias). (Fig 14)

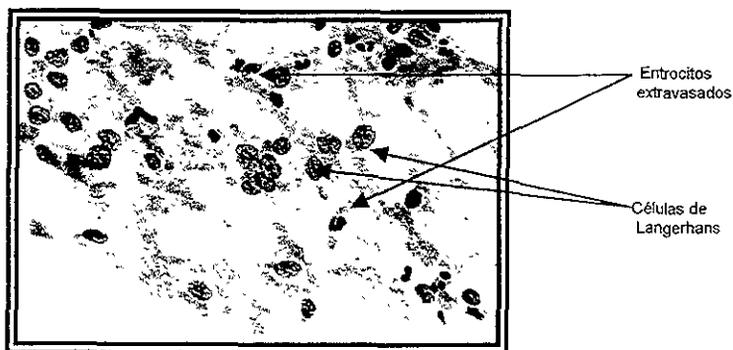


Fig 13 Microfotografía histológica de células de Langerhans⁸

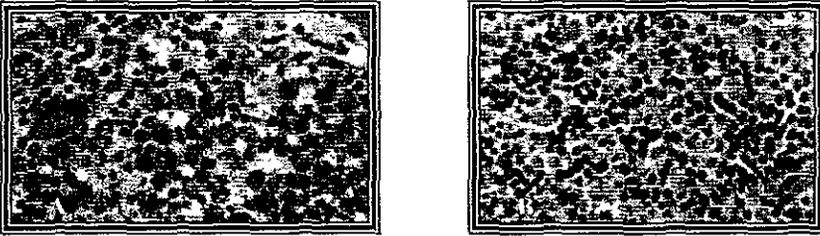


Fig 14. Microfotografías de amplias capas de células de Langerhans (A) y de células histiocíticas y eosinófilas(B)⁴

Con frecuencia se reconoce una segunda población de fagocitos mononucleares, células que poseen citoplasma espumoso, en algunos casos vacuolado. Se pueden detectar células gigantes multinucleares y focos de necrosis¹⁷

Los estudios de microscopía electrónica de las células proliferativas son significativos debido a que pueden identificar estructuras citoplásmicas baciliformes. Estos gránulos de Birbeck presentes habitualmente en las células de Langerhans son laminados y poseen estrías periódicas centrales.³⁰

Los gránulos de Birbeck son estructuras rígidas tubulares con un diámetro de 34 nm. Estos gránulos se originan de invaginaciones de la membrana celular, causadas por una respuesta a los estímulos adyacentes a la célula. Los cuerpos de Birbeck están localizados en el citosol y junto al aparato de Golgi.^{17,30} En cuanto a su morfología, tienen un extremo dilatado que los hace asemejarse a una raqueta, son escasos y requieren de numerosas tinciones para su identificación. (Fig.15)



Fig 15. La ultraestructura de los histiocitos de Langerhans revela estructuras intracitoplasmáticas en forma de bastoncillos y de raqueta de tenis⁴



La presencia de los eosinófilos aún no está aclarada. Podría deberse a la excesiva liberación de linfocinas (factor quimiotáctico de eosinófilos) posiblemente sintetizadas por linfocitos anómalos.

Tabla 4. Patrones morfológicos de la enfermedad de células de Langerhans⁴

Proliferativo	Granulomatoso	Xantomatoso.
Formas agudas	Formas crónicas	Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Postratamiento de otras formas clínicas.
Predomina el componente celular histiocitario	Presencia de histiocitos y otras células multinucleadas	Predominan las células espumosas de contenido lipídico y con gránulos de Birbeck
Las células son grandes y redondeadas	Presencia de gránulos de Birbeck en los histiocitos, pero no en los macrófagos	
El núcleo es excéntrico, irregular, arriñonado y con citoplasma abundante.		
Puede haber atipias		
Presencia de otras células. Linfocitos, eosinófilos, monocitos, eritrocitos	Presencia de otras células. Linfocitos, eosinófilos, monocitos, eritrocitos	Presencia de células gigantes de tipo cuerpo extraño y de tipo Touton



DIAGNÓSTICO

Los estudios recomendados para su diagnóstico se dividen en dos categorías, un grupo constituido por pruebas básicas y que agrupa a la historia clínica, los hallazgos exploratorios clínicos, los datos de laboratorio y pruebas radiográficas. Y otro grupo de métodos diagnósticos especiales que requieren una indicación específica (Tabla 5)¹⁷

Tabla 5. Estudios complementarias para el diagnóstico de la histiocitosis según la sintomatología clínica⁵

Sintomatología	Pruebas complementarias
Anemia, leucopenia o trombocitopenia	Aspiración de médula ósea Biopsia de médula ósea
Diarrea crónica inexplicable o pérdida de peso o mal absorción	Serie radiográfica y biopsia de intestino delgado
Insuficiencia hepática (incluida la hipoproteinemia no enteropática) (diagnóstico diferencial con cirrosis)	Biopsia hepática.
Alteraciones neurológicas	TAC cerebral.
Alteraciones hormonales	RMN cerebral.
Alteraciones oftalmológicas	
Alteraciones bucales	Ortopantomografía
Talla corta, alteración de crecimiento	Estudio endocrinológico
Diabetes, galactorrea, pubertad precoz	
Sordera, otorrea	

Historia Clínica

Es importante agrupar todos los datos sobre astenia, diarrea, dolor (que en el campo que nos ocupa es ocasionado por la lesión en la encía [necrosis, ulceración o tumor], con movilidad dentaria y pérdida de dientes), fiebre, interrupción del crecimiento, irritabilidad, anorexia, polidipsia y poliuria¹

Exploración física

Es importante establecer la presencia o no de adenopatías, alteraciones neurológicas y de los pares craneales, alteraciones de la dentición, alteraciones¹⁸



orbitarias, ascitis, disfunción cerebelosa, disnea, edemas, erupciones en la piel y el cuero cabelludo, hemorragias, ictericia, lesiones palatinas y de la encía, lesiones purpúricas, otorrea, papiledema, taquipnea, tiraje intercostal y tumefacción de las partes blandas. Además se debe tomar la temperatura corporal y registrar el perímetro cefálico, el peso, la talla y el tamaño hepático y esplénico.¹⁸

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas específicas para esta enfermedad, pero hay pruebas sanguíneas y urinarias que ponen de manifiesto la extensión y gravedad de la lesión. Cuando no hay afectación orgánica sistémica, se observa un estudio analítico normal, que se ve alterado cuando hay diseminación orgánica de la enfermedad.¹⁸ Los análisis rutinarios de laboratorio deben informar sobre el valor de:

- hemoglobina,
- hematócrito,
- recuento de la serie blanca,
- recuento plaquetario,
- valores de inmunoglobulinas y
- valoraciones hormonales (gonadotropinas, pruebas tiroideas, etc.)

Pruebas de la función hepática:

- albúmina,
- bilirrubina,
- fosfatasa alcalina,
- proteínas totales y
- transaminasas

Pruebas de coagulación

- Tiempo de protrombina (TP),
- tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y
- fibrinógeno

Análisis de osmolaridad urinaria



La identificación de histiocitos se basa en la suma de propiedades histoquímicas como la presencia de fosfatasa ácida y esterasa inespecífica y ciertas características inmunofenotípicas, como la presencia de la alfa(1)-tripsina, alfa(1)-antiquimotripsina, lisozima o bien receptores para la lecitina concanavalina A. Básicamente en todos los métodos de investigación de **inmunohistoquímica** (IHQ), el anticuerpo detecta al antígeno en el tejido, por una reacción antígeno-anticuerpo que debe hacerse visible, para lo cual debemos marcar al anticuerpo con un **marcador** variable en función de las necesidades¹⁸ (Tabla 6)

La inmunohistoquímica se ocupa del estudio de componentes histicos mediante el uso de anticuerpos marcados con diversas sustancias que permiten su nítida visualización y localización. Este método permite localizar *in situ* ciertos componentes moleculares propios de unos tipos celulares y no de otros, estructuras citoesqueléticas, enzimas, polipéptidos hormonales o bien antígenos tumor-asociados, que a modo de marcadores de diferenciación celular (o marcadores tumorales en su caso) permiten una mejor aproximación al conocimiento biológico y al diagnóstico de procesos patológicos.

Entre los marcadores para el estudio e identificación de los histiocitos disponemos del AcMo OKT6, para utilizar en cortes de congelación no fijados, o bien la determinación de la presencia de proteína S-100 o lecitina del cacahuete (PNA) ambas utilizables en material fijado e incluido en parafina (Fig 16) ¹⁶



Fig 16.- Microfotografía positiva (marrón) de histiocitos con tinción inmunológica S-100¹³



Tabla 6 Principales marcadores inmunohistoquímicos ⁶

Marcador	Parafina+/no. HCL	Marcador	Congelado+/no. HCL	Marcador	Congelado (excepto Para 010)+/no. Piel normal.
CD1a	12/12	CD1a(010)	ND	CD1a(010)	2/2. Epidérmicas 0/2 Dérmicas
CD1a(leu6)	12/12	S-100	8/8	CD1a(Leu6)	4/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
s-100	12/12	S-100	8/8	S-100	4/4 epidérmicas 4/4 dérmicas
PNA	8/11	PNA	ND	PNA	ND
Cd74	3/4	CD74(LN2)	ND	CD74(LN2)	ND
CD45	1/10	CD45(LCA)	0/8	CD45(LCA)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
CD15 (LeuM1)	0/12	CD15 (LeuM1)	0/8	CD15(LeuM1)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
CD15(Tu9)	0/12	CD15(Tu9)	0/8	CD15(Tu9)	ND
CD20 (L26)	0/12	CD20(L26)	0/8	CD20(L26)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
CD30 (Ver-h2)	0/12	CD30 (Ver-H2)	0/8	CD30(Ber-H2)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
CD43	2/10	CD43	Negativo	CD43	ND
CD43 (leu22)	3/12	CD43(Leu22)	Negativo	CD43(leu22)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
Cd43 (MT1)	8/12	CD43(Mt1)	ND	CD43(MT1)	ND
CD45RO(UCHL)	3/12	CD45RO(UCHL)	Negativo	CD45RO(UCHL)	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
Factor XIIIa	0/12	Muramidasa	Negativo	Muramidasa	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
Muramidasa	0/12	Muramidasa	Negativo	Muramidasa	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
Antitripsina	0/10	Antitripsina	ND	antiquimiotripsina	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
antiquimiotripsina	0/10	Antiquimiotripsina	ND	antiquimiotripsina	0/4 epidérmicas 0/4 dérmicas
HLA-DR	5/10	HLA-DR	Negativo	HLA-DR	ND
MfB-1(Ki-67)	0/8	ND	ND	Nd	ND



De acuerdo con el criterio internacional, el diagnóstico definitivo requiere tanto de la *detección de los gránulos de Birbeck por microscopio electrónico*, como de la *detección de CD1a por inmunohistoquímica*, las células de la histiocitosis de células de Langerhans son positivas para la proteína S-100. (Fig 17) Sin embargo, la proteína S-100 puede detectarse en muchas células como melanocitos, condrocitos y células neurales, pero son negativas al estudio de Mab =10, donde las células de histiocitosis son positivas a este marcador específico También la sedimentación de eritrocitos y la trombocitosis es un indicador de la actividad de ésta enfermedad ^{7,18,1,10,}

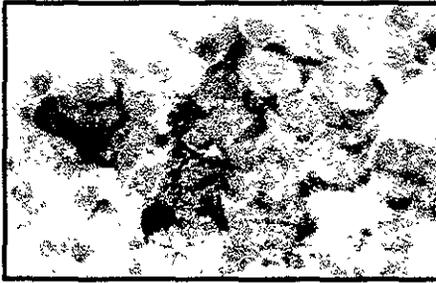


Fig 17. Positividad para CD1 sobre la celularidad proliferante. CD1.
Histiocitosis de células de Langerhans, pulmón ¹³



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No hay dificultad en el diagnóstico de las formas aguda diseminada y la crónica de la enfermedad de células de Langerhans, el diagnóstico diferencial entre la forma focal y la multisistémica se determinará por la lesión ósea inicial y la presencia o ausencia de nuevas lesiones, transcurridos 12 meses ¹⁰

Lo contrario ocurre con las formas que afectan sólo la piel, o de forma atípica algún órgano. Cuando sólo se afectan la piel y las mucosas, se debe establecer el diagnóstico diferencial con las lesiones de la dermatitis atópica, las lesiones seborreicas, el xantogranuloma juvenil, el xantoma diseminado y/o las infecciones inespecíficas. En el caso de nódulos solitarios se debe pensar también en el linfoma maligno, histiocitosis malignas o metástasis. ^{7,10,18}

Dermatitis atópica

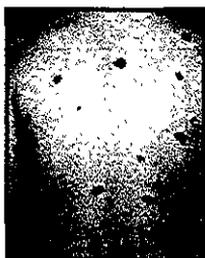


Fig 18 úlceras que forman costras⁹

Es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por eritema, edema, prurito intenso, exudación, formación de costras y descamación (Fig 18). Los lactantes con dermatitis atópica tienden a presentar en fases posteriores rinitis y asma alérgica. Un dato de laboratorio para diagnosticar esta enfermedad es una concentración sérica de inmunoglobulina Ig E aumentada 5 a 10 veces por encima del valor normal.⁹

Xantogranuloma juvenil



Fig 19 Pápulas características del xantogranuloma juvenil¹⁰

Es una proliferación benigna de histiocitos que captan lípidos para dar un aspecto xantomatoso. Se inicia como pequeñas pápulas eritematosas que crecen en forma gradual y por lo general en unos 2 mm a 5 mm de diámetro. La biopsia muestra proliferación de histiocitos dentro de la dermis y éstos captan lípidos (Fig 19)⁹



El diagnóstico diferencial de las lesiones en las estructuras bucales, se realiza con lesiones que radiográficamente se manifiestan con pérdida ósea (zona radiolúcida) como las lesiones periapicales inflamatorias (granulomas y quistes), y en las que la vitalidad de los dientes se ha perdido. Las lesiones radiolúcidas solitarias en el borde central de la mandíbula deben diferenciarse de los tumores y quistes odontógenos.¹⁸

En estas condiciones debe incluirse en el diagnóstico diferencial periodontitis juvenil o diabética, hipofosfatasa y neoplasias malignas primarias o metastásicas, otras enfermedades que son de importancia para realizar un diagnóstico diferencial son:

- **Diabetes mellitus**

Especialmente en el tipo insulino dependiente, aquí la Periodontitis es severa y los abscesos periodontales son comunes, probablemente es el resultado de la enfermedad microvascular en el ligamento periodontal. (Fig 20)²⁹



Fig. 20. Diabetes mellitus. Severa periodontitis.⁷

- **Infección por VIH**

Una específica forma de enfermedad periodontal afecta a los pacientes quienes han sido infectados con VIH. Las lesiones ocurren sin formación de bolsas periodontales con progresión rápida de necrosis (Fig. 21)²⁹

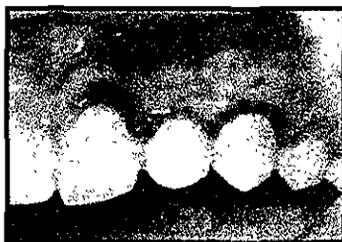


Fig 21 Gingivitis asociada a VIH⁷

- **Esclerodermia**

En la minoría de los pacientes con esclerosis sistémica muestran radiográficamente un ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Esta característica es resultado de la extensa colagenización de los tejidos blandos pero no predisponen a una enfermedad periodontal. Alternativamente estos pacientes revelan defectos mucogingivales por la cicatrización de la submucosa.³¹



Las lesiones periapicales pueden confundirse con lesiones inflamatorias de origen bacteriano, pero la vitalidad de la pulpa en los dientes afectados excluye la posibilidad de quiste o granuloma periapical. Cuando el proceso se localiza en la mucosa bucal, se debe realizar también el diagnóstico diferencial con sarcoidosis, el granuloma eosinófilo (traumático) y aquellas enfermedades que presentan en su patología células gigantes.⁷

• **Sarcoidosis**

Conocida también como enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann. Esta es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que puede afectar casi cualquier tejido u órgano del cuerpo. Aparece en jóvenes adultos y más frecuentemente en mujeres de raza negra. Produce linfadenopatías, infiltración pulmonar y lesiones en la piel (lupus) y en los ojos (queratitis y uveítis). A nivel maxilofacial aparecen linfadenopatías cervicales, tumefacciones bucales y de las glándulas salivales (en muchas ocasiones bilaterales), parálisis facial y/o xerostomías (Fig 22). Las lesiones óseas se presentan como socavados en el hueso maxilar y mandíbula junto con movilidad dentaria. Cuando se localiza en la mucosa, ésta puede aparecer ulcerada. También es frecuente observarla en la encía, labios y lengua donde puede haber macroglosia, lengua ligeramente indurada, atrofia de las papilas filiformes y fungiformes e indentaciones en sus bordes laterales. El diagnóstico se realiza con radiografía de tórax que muestra adenopatías hiliares y un infiltrado pulmonar. En la biopsia se reconocen granulomas no caseosos.⁷



Fig.22. Sarcoidosis. Múltiples lesiones en la zona peribucal⁷

Si la lesión se localiza en el hueso, debe plantearse el diagnóstico diferencial con la osteomielitis y otros tumores óseos, la enfermedad de Paget, el mieloma múltiple, el síndrome de Papillon-Lefèvre y enfermedades metabólicas (hiperparatiroidismo) (Fig. 23)⁷

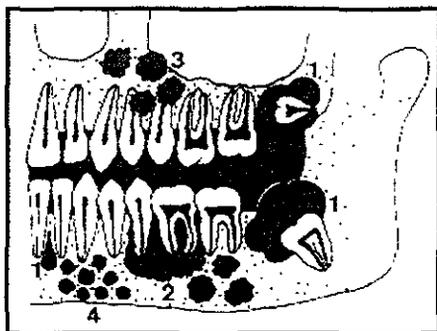


Fig.23. Radiolucideses múltiples 1, queratoquistes odontogénicos (Síndrome de Gorlin-Goltz), 2, histiocitosis de células de Langerhans, 3, carcinoma metastásico; 4, mieloma múltiple ¹¹

- **Mieloma múltiple**

Proliferación neoplásica, crónica y progresiva, de células productoras de inmunoglobulinas, determinante de una gammopatía monoclonal. Aparece con más frecuencia en pacientes mayores de 50 años y en diferentes huesos del organismo. Se afecta más a menudo la región posterior de la mandíbula. La clínica general incluye dolor, anemia, infecciones, hipercalcemia e insuficiencia renal relacionados con las lesiones osteolíticas, sustitución medular con pancitopenia, paraproteinemia. En los maxilares puede motivar dolor, parestesias, pérdida dentaria, fracturas y hemorragias postextracción (Fig. 24). *Características radiológicas:* El aspecto radiológico es el de varias lesiones osteolíticas redondas u ovaladas bien demarcadas con un aspecto de sacabocados. Puede aparecer como una lesión única (mieloma solitario plasmocitoma). *Características histopatológicas:* Se presenta aumento de células plasmáticas policlonales, que expresan cadenas ligeras Kappa o lambda. Estará aumentado el número total de gammaglobulinas que corresponde, en el mieloma se excretan a menudo cadenas ligeras de inmunoglobulinas con la orina, conocidas como proteínas de Bence-Jones ⁷

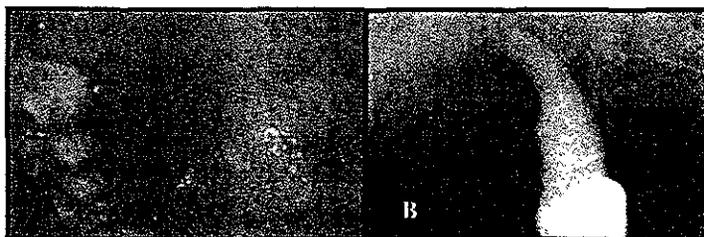


fig 24. Mieloma múltiple. A, superficie eritematosa en encía y paladar. B, Radiografía de la lesión mostrando una zona radiolúcida mal delimitada alrededor del molar.⁴

- **Carcinoma metastásico**

Aparición de metástasis múltiples óseas de un carcinoma. Los que metastatizan a los maxilares son los de mama, pulmón, tubo digestivo, próstata, riñón y tiroides. Aparece sobretodo en adultos mayores de 50 años y pueden ser el primer signo de la enfermedad. *Características radiológicas* Pequeñas radiolucencias múltiples bien o mal definidas que erosionan la cortical y provocan rizclasia.^{18,7}

- **Osteoporosis**

Es la forma más frecuente de alteración ósea metabólica. Representa una rarefacción inespecífica de los huesos frente a diferentes factores predisponentes o enfermedades. Se produce una rarefacción ósea por una alteración por una alteración de la matriz ósea y de los componentes mineralizados. Se observa más en las mujeres posmenopáusicas y de edad avanzada. Puede aparecer en el síndrome de Cushing, por drogas, estados de malnutrición e hipertiroidismo. La clínica más frecuente es la de fracturas y compresiones vertebrales. *Características radiológicas* rarefacción generalizada en ambos maxilares con finas trabéculas o con un fino granulado difuso. Se pierden los límites de los maxilares y los detalles anatómicos.^{18,7}

- **Osteomalacia**

Grupo de alteraciones óseas inespecíficas presentes en los adultos caracterizados por la rarefacción ósea y causadas por una disminución de calcio en la mineralización del osteoide normal. Clínicamente aparece dolor y fracturas en terreno patológico. *Características radiológicas* desmineralización generalizada inespecífica y pérdida de la densidad ósea con seudofracturas y fracturas en tallo verde consideradas



patognomónicas de osteomalacia en adultos. En los maxilares se presenta como una pérdida de los límites óseos.⁷

Se recomienda determinar el nivel de calcemia, fosfatemia y fosfatasa en relación con enfermedades de los huesos maxilares (Tabla 7). La fosfatasa alcalina está elevada cuando la matriz ósea se está formando en exceso y cuando las enfermedades del hígado y de las vías biliares impiden la excreción de la bilis. Por esto debe considerarse al realizar el diagnóstico de la enfermedad de células de Langerhans la presencia de una enfermedad hepática y evaluarla en relación con los cambios en la concentración sérica de fosfatasa alcalina, calcio y fósforo inorgánico.³⁰

Tabla 7. Comparación de los valores séricos en el metabolismo de las enfermedades óseas⁷

Enfermedad	Calcio	Fósforo	Fosfatasa alcalina
Hiperparatiroidismo			
Primario	Elevado	Disminuido	Elevado
Secundario	Normal	Elevado	Elevado
Terciario	Elevado	Normal	elevado
Osteoporosis	Normal	Normal	Normal
Osteomalacia			
Deficiencia de vitamina D	Disminuido	Disminuido	Elevado
hipofostatemia	Normal	Disminuido	Elevado
Enfermedad ósea			
de Paget	Normal	Normal	Elevado
Mieloma múltiple	Normal a elevado	Normal	Elevado
Enfermedad de células de Langerhans	Elevado	Disminuido	Elevado



- **Hiperparatiroidismo**

Alteración endocrina que puede ser primaria (adenoma o hiperplasia glandular), secundaria (hiperplasia compensadora). Clínicamente aparecen nefrocalcinosis, úlcera péptica, pancreatitis, osteoporosis, mialgias, alteraciones psicóticas, poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, hipertensión, etc. Preexisten la hipercalcemia, hipofosfatemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Las alteraciones óseas líticas muestran un tejido conectivo fibroso con células gigantes. *Características radiológicas* A pesar de que la imagen más típica es la de múltiples áreas radiolúcidas mal definidas, puede aparecer una desmineralización difusa, pérdida del trabeculado óseo con rarefacción en forma de vidrio esmerilado e incluso calcificaciones ectópicas. En ocasiones se observa pérdida de la lámina dura (Fig 25) ³⁰

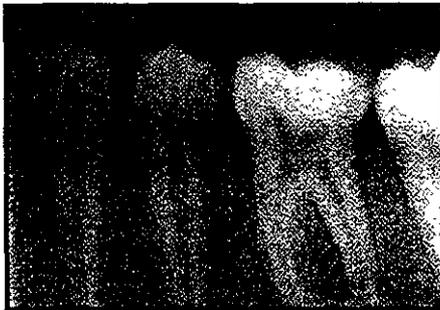


Fig.25 Hiperparatiroidismo. Radiografía de la apófisis alveolar mandibular que muestra ausencia generalizada de densidad ósea, patrón trabecular borroso y pérdida de la nitidez de la lámina dura que rodea las raíces de los dientes ⁴

- **Anemias hemolíticas hereditarias**

Se produce una rarefacción ósea por creación de grandes espacios medulares con hiperplasia del tejido hematopoyético debido al aumento de la demanda de los eritrocitos a causa de la anemia ¹⁸

- **Talasemia**

Proceso anémico hereditario en el que existe un defecto de la síntesis de hemoglobina y los hematíes tienen un menor contenido de hemoglobina. En área facial se produce un crecimiento óseo prominente con protrusión de la premaxila. Se observa



una radiolucidez generalizada con adelgazamiento de las corticales, grandes espacios medulares y largas trabéculas (Fig 26).



Fig.26. Talasemia. Radiografía panorámica que muestra zonas radiolúcidas bilaterales en forma de panal de abeja, en la mandíbula y el maxilar izquierdo.⁴

o **Anemia de células falciformes**

Proceso hemolítico crónico hereditario autosómico dominante caracterizado por la existencia de una hemoglobina anormal que origina una menor tensión de oxígeno y una configuración anormal de los hematíes. Clínicamente se producen crisis con dolor abdominal, muscular y articular, fiebre, etc. Aparece más a menudo en niños y adolescentes. Se observa osteoporosis mandibular con adelgazamiento cortical y pérdida de hueso alveolar Fig 27^{7, 8}



Fig 27 Anemia de células falciformes. Imagen radiográfica mostrando el patrón trabecular anormal.⁴



- **Leucemia**

Neoplasia maligna del tejido hematopoyético que afecta uno de los tipos celulares leucocitarios. La proliferación neoplásica reemplaza la médula ósea y provoca rarefacción. Pueden ser agudas o crónicas y producen adenopatías generalizadas, hepato y esplenomegalia, anemia, púrpura hemorrágica, úlceras bucales, parestesias, infecciones candidiásicas y herpéticas, tumefacción gingival, etc *Características radiológicas:* Varían desde la rarefacción generalizada a la aparición de un punteado múltiple o áreas solitarias bien definidas de osteólisis, que van desde la médula hacia las crestas alveolares al revés de lo que ocurre en la histiocitosis. Ocasionalmente puede producir osteosclerosis.^{7, 8}

- **Periodontitis juvenil**

Este es un padecimiento infrecuente que afecta a los primeros molares permanentes y en ocasiones a los incisivos de adolescentes. Se piensa que la enfermedad la causan microorganismos como *A.actinomycescomitans*. La alteración periodontal avanza con mucha rapidez pero con frecuencia parece detenerse. La periodontitis prepuberal aparece como bolsas y pérdida ósea en los dientes primarios (Fig 28) La periodontitis de progreso rápido describe un trastorno de periodontitis generalizada grave en los adultos menores de 35 años de edad. *Características clínicas:* Se localizan bolsas periodontales profundas y pérdida ósea angular en los molares e incisivos de los adolescentes.^{7, 8, 30}



Fig 28. Periodontitis juvenil generalizada⁷



- **Hipofosfatasa**

Esta es una deficiencia hereditaria de fosfatasa alcalina que se transmite con carácter autosómico recesivo, es poco frecuente pero constituye una de las principales causas de pérdida prematura de la dentición primaria

Características clínicas. ensanchamiento de la cámara pulpar en dientes primarios, pérdida del hueso alveolar, con predisposición de la parte anterior de ambos maxilares, hipoplasia o aplasia verdadera del cemento radicular. En la dentición primaria y secundaria se presenta hipoplasia del esmalte, aumento de los espacios pulpares y exfoliación dental prematura. Además los huesos largos presentan niveles inadecuados de mineralización, se observan vetas osteoides con anchura anormal. Los estudios de laboratorio indican en suero reducción de los niveles de fosfatasa alcalina, con los hallazgos urinarios acompañantes de fosfoetanolamina detectable. Los niveles tisulares de fosfatasa alcalina disminuyen de la misma manera en este trastorno ¹⁸

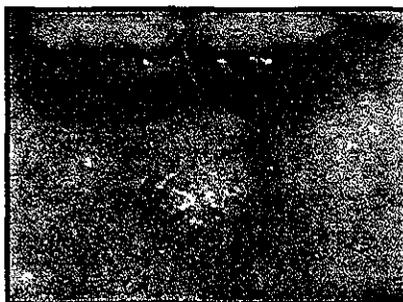


Fig.29 Neutropenia cíclica, úlceras en la mucosa labial.⁷

- **Neutropenia cíclica**

Esta discrasia sanguínea rara, de causa desconocida, se manifiesta como reducción cíclica grave de neutrófilos de la sangre y médula ósea con una periodicidad de 21 días. *Características clínicas:* Los niños con neutropenia cíclica sufren de infecciones repetidas del tracto respiratorio, generalmente de origen bacteriano

Desarrollan fiebre de corta duración que cede espontáneamente al normalizarse el recuento de neutrófilos. A los pocos días pueden aparecer úlceras bucales de tipo aftoso, que duran entre 2 y 3 días. Además se observa una enfermedad periodontal prematura en niños y adolescentes que pueden sufrir pérdida de hueso alveolar y de los alvéolos periodontales (Fig. 29). El recuento leucocitario total puede disminuir a 3 000 por cm³ durante 5 días cada



mes Los hallazgos periodontales no se diferencian histológicamente de los observados en la enfermedad periodontal crónica ordinaria.⁷

- **Agranulocitosis**

Disminución importante del número de granulocitos (1 000 células por mm³) circulantes, especialmente neutrófilos, por diversas causas. La causa más frecuente de agranulocitosis son los agentes quimioterápicos que detienen el ciclo celular o interfieren la hematopoyesis. Otra causa habitual de la agranulocitosis es la leucemia.
Característica clínicas: Se desarrollan numerosas úlceras bucales, similares a las de la estomatitis aftosa y pueden localizarse en cualquier parte de la mucosa bucal (Fig 30). Durante unos días, las úlceras siguen aumentando de tamaño y se extienden hasta el hueso, provocando osteomielitis y secuestró óseos. Cuando en una agranulocitosis se desarrollan úlceras profundas, el pronóstico es extremadamente grave, siendo inminente una infección mortal.
Características histológicas: El epitelio bucal está ulcerado y sustituido por un coágulo de fibrina. A diferencia de la mayoría de las úlceras, que presenta infiltración leucocitaria, la úlcera agranulocítica carece de neutrófilos.⁷



Fig 30 Agranulocitosis. Ulceración agranulocítica de encía y mucosa bucal.⁷

- **Síndrome de Papillon-Lefèvre:** Pérdida intensa de adherencia periodontal y de hueso alrededor de los dientes primarios y permanentes en pacientes con lesiones hiperqueratósicas de manos y pies. Se pueden perder los dientes en el término de dos a tres años después de su erupción.⁷ Fig 31

- **Enfermedad de Paget**

Displasia ósea generalizada de etiología desconocida que afecta más el maxilar que la mandíbula y aparece sobre todo en varones mayores de 40 años. Se produce un crecimiento óseo desordenado que puede provocar neuropatías, crecimiento alveolar,



hipercementosis, pérdida de la lámina dura, predisposición a las infecciones, etc. Presenta una elevación marcada de las fosfatasa alcalinas con calcemia y fosfatemia normales. *Características radiológicas:* En los estadios iniciales puede aparecer como una rarefacción homogénea general, con un aspecto en vidrio esmerilado indistinguible del que se aprecia en el hiperparatiroidismo. Posteriormente aparecen las imágenes radiopacas en copos de algodón¹⁸



Fig.31. Papillon-Lefèvre. Pérdida prematura de los dientes deciduos en un niño de 6 años de edad⁷

TRATAMIENTO

Las posibilidades terapéuticas son también muy variables, pero no hay unanimidad en su selección: antibioterapia, utilización de corticoesteroides, ACTH, quimioterapia, curetajes o cirugía y radioterapia. Las lesiones solitarias se pueden tratar con dosis bajas de radioterapia o con curetaje quirúrgico. Los dientes afectados se eliminan durante la cirugía., ya que no tienen soporte óseo.^{10,7,1,18}

La **radioterapia** es efectiva para detener la extensión de las lesiones y ayuda a su resolución. En la enfermedad sistémica se usa localmente para problemas específicos, como la supuración crónica del oído, la proptosis o las lesiones óseas donde pueden producirse fracturas, particularmente en los cuerpos vertebrales. La radiación de las lesiones asintomáticas del cráneo raramente está indicada, ya que muchas veces se desvanecen de forma espontánea. La radiación de la hipófisis para la diabetes insípida una vez que se ha manifestado en su totalidad ya no es efectiva y está contraindicada. No obstante, un estudio ha demostrado que la diabetes insípida no siempre se desarrolla en su totalidad, que puede



hipercementosis, pérdida de la lámina dura, predisposición a las infecciones, etc. Presenta una elevación marcada de las fosfatasa alcalinas con calcemia y fosfatemia normales. *Características radiológicas:* En los estadios iniciales puede aparecer como una rarefacción homogénea general, con un aspecto en vidrio esmerilado indistinguible del que se aprecia en el hiperparatiroidismo. Posteriormente aparecen las imágenes radiopacas en copos de algodón.¹⁸



Fig.31. Papillon-Lefèvre Pérdida prematura de los dientes deciduos en un niño de 6 años de edad⁷

TRATAMIENTO

Las posibilidades terapéuticas son también muy variables, pero no hay unanimidad en su selección. antibioterapia, utilización de corticosteroides, ACTH, quimioterapia, curetajes o cirugía y radioterapia. Las lesiones solitarias se pueden tratar con dosis bajas de radioterapia o con curetaje quirúrgico. Los dientes afectados se eliminan durante la cirugía, ya que no tienen soporte óseo.^{10,7,1,18}

La **radioterapia** es efectiva para detener la extensión de las lesiones y ayuda a su resolución. En la enfermedad sistémica se usa localmente para problemas específicos, como la supuración crónica del oído, la proptosis o las lesiones óseas donde pueden producirse fracturas, particularmente en los cuerpos vertebrales. La radiación de las lesiones asintomáticas del cráneo raramente está indicada, ya que muchas veces se desvanecen de forma espontánea. La radiación de la hipófisis para la diabetes insípida una vez que se ha manifestado en su totalidad ya no es efectiva y está contraindicada. No obstante, un estudio ha demostrado que la diabetes insípida no siempre se desarrolla en su totalidad, que puede



ser de gravedad variable y que puede progresar. Se ha sugerido que la progresión puede ser evitada por radiación de la zona hipófiso-hipotalámica. Si aparece diabetes insípida se controla mediante la administración regular de pitresina que se puede administrar de manera parenteral o aspirada. En general la administración parenteral es más satisfactoria.^{18,1,3}

Los **corticoesteroides** pueden administrarse intralesionalmente cuando se trata de una forma aguda monostótica. Se utiliza acetónido de triamcinolona o succinato sódico de metilprednisolona (50-200 mg, 8 dosis a días alternos.) El tratamiento de mantenimiento es de 20 mg/semana durante varios meses.^{18, 16, 21}

El tratamiento de los pacientes con involucramiento de la piel es más crucial. Las lesiones dérmicas de carácter leve responden con corticoesteroides tópicos. Las lesiones en la piel se controlan con PUVA o mostaza nitrogenada tópica. La quimioterapia sistémica está indicada cuando el tratamiento local no es satisfactorio sobre las formas localizadas y cuando la enfermedad es multisistémica.^{1, 27}

El tratamiento con **esteroides o fármacos citotóxicos**, solo o en combinación, ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas de la mayoría de los pacientes.

Tabla 8. Pautas de quimioterapia sistémica para el tratamiento de las histiocitosis⁸

Medicamento	Dosis	Vía	Posología
Prednisona	40-60 mg/m ²	Bucal o intravenosa	28 días
Metilprednisona	30 mg/kg	Perfusión (20 seg)	3 días seguidos (3 semanas)
Vinplastina	6 mg/m ²	Intravenosa	Semanal
VP-16	150-200 mg/m ²	Bucal	diaria
6-Mercaptopurina	50-80 mg/m ²	Bucal	Diaria
Metotrexato	20-30 mg/m ²	Bucal	Semanal



Entre las complicaciones de la quimioterapia y de la radioterapia se incluyen la supresión de la médula ósea, úlceras en las mucosas, el retraso del crecimiento, el desarrollo de carcinomas y leucemias, problemas neurofisiológicos y defectos pulmonares. Se han propuesto diferentes pautas de tratamientos cuando es una forma crónica diseminada o aguda, en la que se pueden combinar la corticoterapia con antiblásticos.^{18,3}

El tratamiento más frecuente para regímenes de enfermedad multisistémica incluye prednisona, vinblastina, 6 mercaptopurina o metotrexato, administrándolos individualmente o en combinaciones durante 3 o 6 meses. Dependiendo de cada situación, se puede recomendar prednisona durante un mes (20 mg/día), sulfato de vinblastina 18 meses (1,5 mg inicialmente y aumentar gradualmente a 4 mg/semana) y mantener este tratamiento junto con metotrexato durante un año.^{18,1}

Otra pauta combinada es la de vinblastina a dosis de 10 mg i.v /día durante 10 días, que después se mantiene dos veces al mes. Recientemente el etopóxido de epidofilotoxina (VP-16) ha demostrado efectos prometedores en la prevención y el tratamiento de la diabetes insípida.

La ciclofosfamida, el clorambucilo y las antraciclinas deben evitarse como tratamiento inicial, y se administrarán con gran precaución en los pacientes en los que ha habido respuesta. La radioterapia se indica cuando hay dos lesiones óseas de gran tamaño, con riesgo de fractura, inaccesibles a la cirugía, dolorosas o diseminadas. Otra indicación es en los casos en que se extiende la lesión desde las vértebras a la médula espinal. A estos pacientes se les administran dosis bajas (6-8 cGy), que no deben sobrepasar los 10 cGy, durante 6 semanas. Como coadyuvante se ha propuesto el tratamiento periodontal, que consiste en tartrectomía, raspado y alisado radicular.^{18,1}

Recientemente se aplica la **inmunoterapia**. Se están utilizando preparados de hormona tímica o extractos tímicos como la supresina, timo de vaca o extracto de tejidos con células T inductoras. Se ha observado la remisión en el 60% de los casos. Otros tratamientos que están en fase de estudio son el **alfa-interferón** en la enfermedad crónica recurrente (especialmente con las lesiones poliostóticas) y la ciclosporina en la enfermedad aguda diseminada.^{18,1,17}



Enfermedad de células de Langerhans

En algunos pacientes con enfermedad crónica recurrente tratados con trasplante alogénico de médula ósea éste ha tenido poco éxito. La frecuencia de las recidivas es del 12% con tratamiento quirúrgico y del 25-33% con radioterapia ¹⁷



PRONÓSTICO

El análisis de 69 enfermos con histiocitosis sistémica recogidos en tres servicios pediátricos demostró una tasa de mortalidad total del 34%. Los factores relacionados con su evolución fueron edad del comienzo, la extensión de la enfermedad y su localización. La mortalidad en los menores de 3 años fue del 50% y en los menores de 6 meses, el 80%. Los pacientes más jóvenes son los más susceptibles de sufrir una enfermedad extensa y con afectación visceral y a medida que la enfermedad se extiende el pronóstico es peor¹⁸.

Es muy difícil valorar el pronóstico de la histiocitosis de células de Langerhans, ya que es una enfermedad bastante rara y con una gran variabilidad clínica, siendo en progreso de la enfermedad impredecible. La afectación comprende desde una regresión espontánea en las formas crónicas monostóticas hasta un comportamiento como el de una enfermedad de pronóstico fatal en las formas agudas.^{19,24}

El grado de diseminación o de afectación visceral aparece en los primeros 6 meses posteriores a la detección de la lesión inicial. El grado de recidiva es muy variable. Las primeras manifestaciones de ésta suelen localizarse en la cavidad bucal. El mayor número de recidivas se observa en los niños de 3.5 años. Las recurrencias del granuloma eosinófilo monostótico son del 16% y las del poliestótico, del 22%. Se ha descrito un número menor de recurrencias en el tratamiento quirúrgico.^{17,1}

El pronóstico está también en función de diversos parámetros, siendo peor en

Los niños menores de 2 años y en las personas mayores de 60 años ya que la mortalidad es del 50% o más

1. La mayor extensión de la lesión (hígado, pulmón, hematológica, etc)
2. Ausencia de respuesta inicial a la quimioterapia

El pronóstico de la enfermedad localizada suele ser excelente. Incluso cuando hay afectación de un ganglio linfático, la tasa de curación se aproxima al 100% después de la escisión quirúrgica.



En la enfermedad diseminada el pronóstico depende de la edad en la que se presenta, la extensión de la enfermedad, el número de órganos involucrados y la presencia de alteraciones hepáticas, pulmonares y/o del sistema hematopoyético

Las manifestaciones dérmicas en esta forma diseminada presentan peor pronóstico y no por la afectación cutánea *per se*, sino por estar involucrados otros órganos

Las alteraciones a largo plazo se observan en el 50% de los supervivientes (10-15 años). Los más importantes son las alteraciones ortopédicas, lesiones oculares, diabetes insípida, seguidos por las alteraciones neuroendocrinas y la cirrosis hepática

Aunque el seguimiento en las formas crónicas se realiza durante 5 años, en las formas agudas debe realizarse hasta finalizar la pubertad para comprobar que el crecimiento no se ve afectado (con o sin necesidad de aporte de hormona de crecimiento) ^{18, 20}

Enfermedad de células de Langerhans



CONCLUSIONES

Por su escasa frecuencia, esta entidad es mal manejada. Es necesario un examen clínico-radiográfico y un estudio histológico. La literatura insiste en que su origen es incierto y se comunican fallecimientos por su compromiso visceral, mientras que el tratamiento con curetaje, la radioterapia y la quimioterapia son empleados con resultados variables

De acuerdo al criterio internacional, el diagnóstico definitivo requiere tanto de la detección de los gránulos de Birbeck por microscopía electrónica como de la detección de CD1 α por inmunohistoquímica

Las células encontradas durante la histiocitosis son positivas para la proteína S-100. Sin embargo, la proteína S-100 pueden detectarse en muchas células como melanocitos, condrocitos, y células neurales, fueron negativas al estudio de Mab 010, donde las células de LCH fueron positivas a este marcador específico.

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad con diversas manifestaciones clínicas y se han propuesto diversos tratamientos drásticos. Como en el caso del granuloma eosinófilo que consiste en una cirugía local con inyección intralesional de metilprednisolona o trasplante de médula ósea

La alta prevalencia de diagnósticos no confirmados de histiocitosis de células de Langerhans ha creado problemas para el estudio de los resultados clínicos e impide investigar nuevas alternativas terapéuticas. Para asegurar el diagnóstico clínico, es necesario tanto un análisis histopatológico de una biopsia excisional como las pruebas de laboratorio para determinar los niveles de calcemia y de fosfatasa ácida para diferenciar de otras enfermedades sistémicas

A pesar de algunos casos descritos en documentaciones sobre curaciones espontáneas, no es aconsejable adoptar una actitud de espera. Sólo se puede decidir el tratamiento una vez que se hayan obtenido los resultados de los análisis generales



GLOSARIO

- 1 Antígeno Alergeno, toda sustancia que, como resultado de entrar en contacto con los tejidos apropiados de un organismo animal, induce un estado de sensibilidad y/o resistencia a la infección o a sustancias tóxicas
- 2 Aplasia Desarrollo defectuoso o ausencia congénita de un órgano o tejido
- 3 Ascitis Hidropentoneo Hidropesía abdominal
- 4 Ataxia Incapacidad para coordinar los músculos en la ejecución de un movimiento voluntario
- 5 Baciliforme En forma de bacilo o bastoncillo
- 6 Caquexia Pérdida de peso y emaciación frecuentes durante el curso de una enfermedad o un trastorno emocional crónicos
- 7 Citocina. Término genérico para proteínas que no son anticuerpos y son liberadas por una cierta población celular al ponerse en contacto con un antígeno específico
- 8 Colangitis Inflamación de un conducto biliar o de todo el árbol biliar
- 9 Colesteatoma Quiste epidermoideo que se origina en el sistema nervioso central del hombre y los animales
- 10 Discrasia Estado general morboso resultante de la presencia de material anormal en la sangre Nombre antigua para designar enfermedad
- 11 Exantema Erupción cutánea que es un síntoma de enfermedad aguda virósica o cóccica, como escarlatina o sarampión.
- 12 Exoftalmos Protrusión de los glóbulos oculares
- 13 Fosforilación Adición de fosfato a un compuesto orgánico, como la glucosa, para producir glucosa monofosfato por la acción de una fosfotransferasa o cinasa
- 14 Gammapatía Trastorno primario de la síntesis de inmunoglobulina (gamma-globulina
- 15 Hipernatremia. Concentración plasmática anormalmente eleva de iones de sodio
- 16 Hipogammaglobulinemia Cantidad disminuida de la fracción gamma de las globulinas séricas
- 17 Hipofosfatemia Concentraciones anormales de fosfatos en la sangre circulante
- 18 Hipogonadismo Funcion gonadal inadecuado, como se manifiesta por las deficiencias en la gametogénesis y/o secreción de hormonas gonadales
- 19 Leucocitosis Elevación anormal del número de leucocitos (>10 000 por mm³) tal como se observa en infecciones agudas



- 20 Nefrocalcinosis. Forma de litiasis renal caracterizada por focos difusos de calcificación en el parénquima renal
- 20 Neumotórax Presencia de aire o gas en la cavidad pleural
- 21 Otorrea Esguerrimiento del oído
- 22 Pancitopenia Pronunciada reducción del número de eritrocitos, de todos los tipos de glóbulos blancos y de plaquetas en la sangre circulante
23. Papiledema. Edema del disco óptico
- 24 Paraproteinemia Presencia de proteínas anormales en la sangre.
25. Parestesia Sensación de hormigueo.
26. *Patognomónico. Característico o indicativo de una enfermedad*
- 27 Policariocito Célula que contiene muchos núcleos, como el osteoclasto
- 28 Proptosis Desplazamiento anterior de cualquier órgano
29. Sedimentación. Formación de un material insoluble que tiende a depositarse en el fondo de un líquido
30. Supraselar Encima de la silla turca
- 31 Transcripción Transferencia de información codificada genéticamente desde un tipo de ácido nucléico a otro, en especial con referencia al proceso por el cual una secuencia de bases de un RNA mensajero se sintetiza sobre un patrón de DNA complementario
- 32 Vermiforme En forma de gusano o parecido a éste



REFERENCIAS

1. Handin.R **Blood:Principles of Hematology**. JB Lippincott company, Philadelphia 1995 pp915-928
2. Nezelof,C **Langerhans cell histiocytosis research. Pas, present, and future**. Hematology/Oncology clinics of north america Volume 12 (2) April 1998 385 – 406
3. Knowles,D **Neoplastic Hematopathology**. Ed Williams and Wilkins Baltimore, Maryland 1992 pp 1459-1481
4. Romero, C Ojeda A **Diabetes insípida infantil por histiocitosis de células de Langerhans** Revista Cubana de estomatología, Vol. 9 (89). Febrero 2000
5. Botazzo,A,C **Eosiniphilic granuloma:Report of case**. Journal of dentistry for children July-August. 1997 pp 291-293
6. Strassburg, M , **Mucosa bucal. Atlas a color de enfermedades** 3ª Edición Ed Marban 1996 pp 649 – 651
7. Regezzi,A J **Patología bucal** 2ª Edición Editorial Interamericana Mc Graw Hill 1995 México 375-379
8. Strassburg,M **Mucosa bucal. Atlas a color de enfermedades**. 3ª Edición México 1998
9. Robbins, S L **Patología humana**. 5ª edición Interamericana Mc-Graw-Hill México 1995 pp 736-737
10. Sapp J P **Patología bucal y maxilofacial contemporánea** Harcourt 1998 España 115-117



11. Pardo, J.M. **Anatomía patológica General** Vol 1 España 1991 pp 118 – 120
12. Guyton A **Tratado de fisiología Medica** 9ª edición Editorial Mc Graw-Hill 1997.
13. Ross MH **Histología. Texto y Atlas** Edi Médico Panamericana 2ª Edición 1992 México
14. Gartner, L.P. **Histología, texto y atlas.** Editorial McGraw-Hill Interamericana México. 1997. pp 106-108
15. Geneser, F. **Histología sobre bases biomoleculares.** 3ª edición Editorial Médica panamericana México 2000
16. Lieberman N **Langerhans Cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic Study encompassing 50 years** The american journal of surgical pathology . vol 20(5) 1996. 519- 552
17. William W **Hematología** 2ª edición Salvat editores México 1989 Pp 1212-1217
18. Bagán J V **Medicina Bucal.** Ed Masson S.A Barcelona, España. 1995
19. Leenen, P J **Langerhans' cell histiocytosis is caused by dysregulation of the E-cadherin-beta-catenin cascade: a hypothesis.** Immunology Cell Biology (Australia), Oct 1999, 77(5) p460-7
20. Shafer W **Tratado de Patología Bucal** Editorial Interamericana 4ª Edición 1992 México. 667-661
21. Saunders, J **Langerhans cell histiocytosis presenting a bilateral eosiniphilic granuloma in the molar region of the mandile** Journal of clinical periodontology 1998 Vol 25 pp 340-342



- 22 Gordon, B **Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle.** Journal bucal maxilofacial surgery 1997 Vol.55 pp 870-878
- 23 Fusun, U **Multifocal eosinophilic granuloma with sequential Periodontitis-like lesions.** Journal Periodontol 1997 Vol 24 pp 384-387
- 24 Moenning J **Resorption of the mandibular condyle in a 6-year-old child.** Journal bucal maxilofacial surgery 1998. Vol 56 477-482
- 25 Scully, C **Medicina Bucal.** Churchill Livingstone Madrid 1998 pp 103-104
- 26 Romero C **Diabetes insípida infantil por histiocitosis de células de Langerhans.** Clínica estomatológica docente de santa Clara Vol 9 (89). Febrero 2000 pp 12-14
- 27 Emile, J F. **Langerhans' cell histiocytosis. Definitive Diagnosis with the use of monoclonal antibody 010 on routinely paraffin-embedded samples.** The American journal of surgical pathology Vol 19 (6) 636-641 1995
28. Aleotti A **Birbeck granules: contribution to the comprehension of intracytoplasmic evolution.** Journal Submicroscopic cytology pathology Vol. 30(2) 1998. pp 295-298
- 29 Eversole, L **Bucal Medicine. A pocket guide** W B Saunders company Philadelphia, Pennsylvania 1996 p 195
- 30 Wood, N **Differential diagnosis of bucal lesions** 4a ed Mosby year book St Luis, Missouri 1991 pp 492 – 499
- 31 Calming, U **Elevated erythrocyte sedimentation rate and thrombocytosis as possible indicators of active disease in Langerhans' cell histiocytosis.** Acta paediatr Vol 87 1998 1085-7



REFERENCIAS DE FIGURAS

- 1 <http://www.openway.com.co/neuronet/espanol.html>
- 2 <http://www.crecimiento.org/patolog1.htm>
- 3 <http://www.crecimiento.org/patolog1.htm>
- 4 Sapp J.P **Patología bucal y maxilofacial contemporánea** Harcourt 1998 España PP 15
- 1 5 Wood, N. **Differential diagnosis of bucal lesions** 4a ed. Mosby year book St Luis, Missouri 1991 pp 492 – 499
5. <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuqr=d&lang=e&cd=25&nr=14&diagnr=20250>
[Q](#)
6. <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuqr=d&lang=e&cd=25&nr=13&diagnr=20250>
[Q](#)
- 7 Laskaris, G **Color atlas of oral diseases**. 2a edición Goerge Thieme Verlag New York
- 8 Ackerman, B **Differential diagnosis in dermathology. Tomo 2** . Ed. Lea Febiger Philadelphia 1988
- 9 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuqr=d&lang=e&cd=28&nr=40&diagnr=99998>
[Q](#)
- 10 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuqr=d&lang=e&cd=33&nr=35&diagnr=20230>
[Q](#)
- 11 Bagán J.V **Medicina Bucal** Ed Masson S A Barcelona, España 1995
- 12 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuqr=d&lang=e&cd=25&nr=14&diagnr=20250>
[Q](#)
- 13 http://www.conganat.org/|congreso/conf/009/zv14_1.htm#420



32 Fariña, J **Anatomía patológica** Salvat Editores Barcelona. 1990

REFERENCIAS DE FIGURAS

- 1 <http://www.openway.com.co/neuronet/espanol.html>
- 2 <http://www.crecimiento.org/patolog1.htm>
- 3 <http://www.crecimiento.org/patolog1.htm>
- 4 Sapp. J P **Patología bucal y maxilofacial contemporánea** Harcourt 1998. España PP 15
- 1 5 Wood, N **Differential diagnosis of bucal lesions** 4a ed Mosby year book. St Luis, Missouri 1991. pp. 492 – 499.
- 5 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuger=d&lang=e&cd=25&nr=14&diagnr=20250>
[0](#)
- 6 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuger=d&lang=e&cd=25&nr=13&diagnr=20250>
[0](#)
- 7 Laskaris, G **Color atlas of oral diseases** 2a edición. Goerge Thieme Verlag New York
- 8 Ackerman, B **Differential diagnosis in dermatology. Tomo 2** . Ed Lea Febiger. Philadelphia 1988
- 9 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuger=d&lang=e&cd=28&nr=40&diagnr=99998>
[0](#)
- 10 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuger=d&lang=e&cd=33&nr=35&diagnr=20230>
[0](#)
- 11 Bagán J V **Medicina Bucal** Ed Masson S A Barcelona, España 1995
- 12 <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zuger=d&lang=e&cd=25&nr=14&diagnr=20250>
[0](#)
- 13 http://www.conganat.org/iicongreso/conf/009/zv14_1.htm#420



REFERENCIAS DE TABLAS

- 1 Fariña, J **Anatomía patológica** Salvat Editores Barcelona 1990
- 2 Handin R **Blood:Principles of Hematology**. JB Lippincott company, Philadelphia 1995 pp915-928
- 3 Lieberman N **Langerhans Cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic Study encompassing 50 years** The american journal of surgical pathology vol 20(5) 1996 519-552
- 4 Bagán J V. **Medicina Bucal** Ed. Masson. S A Barcelona, España 1995
- 5 Bagán J V **Medicina Bucal** Ed. Masson S A Barcelona, España 1995.
- 6 Lieberman N **Langerhans Cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic Study encompassing 50 years.** The american journal of surgical pathology vol. 20(5) 1996 519-552
- 7 Wood, N. **Differential diagnosis of bucal lesions** 4a ed Mosby year book St. Luis, Missouri. 1991 pp 492 – 499
- 8 Knowles,D **Neoplastic Hematopathology**. Ed Williams and Wilkins Baltimore, Maryland 1992 pp 1459-1481