



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y FUNCIONALES DE  
LAS CÉLULAS DE LANGERHANS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O   D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SAIDT YOSEB PEÑA RAMÍREZ

TUTORA: Dra. SANTA PONCE BRAVO



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.

A mis padres, **María de Jesús** y **Bernardo**, que gracias a su apoyo, amor, comprensión, paciencia y guía me permitieron llegar hasta donde estoy el día de hoy. Ya que sin ellos no hubiera sido posible lograr mis metas.

A mis hermanos, **Cinthia** y **Christian**, por su confianza, apoyo y cariño. Ellos fueron quienes me apoyaron y me motivaron para seguir adelante con mis sueños y objetivos.

A mi novia, **Brenda**, por el amor que me brinda, por su apoyo que me dio durante toda mi formación educacional, la confianza que me da y ser una persona importante de mi vida.

A todos mis profesores y compañeros, que fueron pilares importantes para mi formación profesional.

A la **Dra. Santa Ponce Bravo**, a quien respeto, admiro y aprecio, ya que gracias a su conocimiento, y guía me permitieron cumplir con mi objetivo.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	4
OBJETIVO.....	6
ANTECEDENTES .....	7
Paul Langerhans (1847-1888) .....	7
Imelda Campo.....	8
1. CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO (CPA).....	9
2. CÉLULAS DENDRÍTICAS .....	11
3. MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS.....	13
4. HEMATOPOYESIS Y CÉLULAS DE LANGERHANS.....	14
5. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS .....	21
5.1 Gránulos de Birbeck.....	23
5.2 Receptores de superficie .....	25
6. MECANISMOS DE ACCIÓN .....	28
7. PATOLOGÍA DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS.....	29
7.1 Histiocitosis de las células de Langerhans (Histiocitosis X).....	29
7.2 Sarcoma de células de Langerhans.....	38
7.3 Histiocitosis sinusales con linfadenopatías masivas (Enfermedad Rosai-Dorfman, HSLM).....	39
CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45

## INTRODUCCIÓN

La epidermis está formada por cuatro tipos celulares diferentes: los queratinocitos, las células de Langerhans, los melanocitos y las células de Merkel. Entre ellos las células dendríticas migratorias, como las células de Langerhans de la piel y de las mucosas, son unas células derivadas del mesénquima y que pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Proviene de la médula ósea y se distribuyen en todo el organismo; migran al ganglio linfático más próximo para detectar antígenos exógenos con el fin de iniciar una respuesta inmunitaria.

La célula de Langerhans es una célula presentadora de antígeno (CPA) por antonomasia. Ejerce una función primordial en el inicio y regulación de la respuesta inmune. Es la representante del sistema de células dendríticas en la epidermis y en otros epitelios estratificados (p. ej. Mucosas). Allí forma una red que se encarga de atrapar antígenos, procesarlos y transportarlos a los órganos linfáticos secundarios, con el fin de presentarlos y de estimular a los linfocitos T a proliferar y diferenciarse. Así se inicia la respuesta inmune específica contra el antígeno presentado.

Por su función como presentadoras de antígeno están vinculadas al sistema MALT, sistema de defensa inmunológico inespecífico asociado a las mucosas. Esta barrera natural brinda protección frente a los escasos microorganismos que pueden atravesar la mucosa cuando esta se encuentra intacta. A ello se le suma la capacidad de la microbiota bucal que contribuye a limitar la proliferación de los agentes infecciosos. Cuando se superan estas barreras se ponen en juego otros mecanismos defensivos. Las células de Langerhans tienen entonces la capacidad de endocitar antígenos, degradarlos y llevarlos a la superficie celular, junto

con moléculas histocompatibles, para presentarlos a los linfocitos T, involucrados en la respuesta inmunológica específica.

Por estar expuesta al medio ambiente en la epidermis, son múltiples los factores que pueden alterar su homeóstasis, generando señales de alarma que promueven la movilización de la célula de Langerhans desde la epidermis al tejido linfático para conducir la información pertinente. Entre estos estímulos; están sustancias químicas, como alérgenos de contacto; físicas, como la radiación ultravioleta, o biológicas, como algunos productos virales, bacterianos, parasitarios y micóticos.

Conociendo estas funciones de la CL, se han realizado numerosos estudios con el fin de emplear células dendríticas de manera terapéutica como moduladoras de la respuesta inmune, ya sea para generarla, aumentarla o evitarla. En el tratamiento del melanoma, numerosos trabajos (tanto en modelos experimentales como en humanos) han documentado la eficacia del empleo de células dendríticas obtenidas del paciente y estimuladas "*in vitro*" con proteínas intactas o péptidos derivados del tumor; estas células, así estimuladas, son implantadas nuevamente en el paciente con el fin de generar una respuesta inmune específica antitumoral. También es posible modificar las células dendríticas mediante la inserción en ellas de secuencias de ADN o ARN que codifiquen, ya sea para la expresión del antígeno de interés o para la producción de sustancias potenciadoras de la respuesta inmune; tal es el caso de las células dendríticas a las que se les induce una expresión aumentada de la IL-12 que propicie una respuesta TH<sub>1</sub> efectiva en infecciones causadas por micobacterias o *Leishmania* sp.

Por otro lado, se están generando células dendríticas que inducen anergia contra un antígeno en particular y que podrían emplearse en el tratamiento de alergias y enfermedades autoinmunes.

## OBJETIVO

- Describir las características histológicas, morfológicas y fisiológicas de las células de Langerhans.
- Detallar los rasgos estructurales característicos de las células de Langerhans, como son los gránulos de Birbeck y los receptores Fc.
- Identificar las entidades patológicas derivadas de las anomalías de las células de Langerhans como son el caso de las Histiocitosis de las células de Langerhans (Histiocitosis X), Sarcoma de las células de Langerhans e Histiocitosis sinusal con Linfadenopatía Masiva.

## ANTECEDENTES

### Paul Langerhans (1847-1888)

Langerhans (Fig. 1) nació en Berlín dentro de una familia de médicos. Cuando todavía era un estudiante de medicina, tiñó su piel con cloruro de oro e identificó las células que ahora son conocidas como células de Langerhans. Él creía que eran células nerviosas por su morfología. Siendo estudiante, él trabajó en el área de histología estudiando el páncreas en el Instituto de Patología de Berlín, defendiendo su tesis doctoral en anatomía microscópica del páncreas en 1869. En ella describe las células pancreáticas del conejo, incluye las islas celulares que hoy en día llevan su nombre. También tuvo los créditos por descubrir las células granulares de las capas de la epidermis, y su nombre fue dado a él durante su vida. Sirvió en la guerra Franco-Prusiana y más tarde se convertiría en un profesor de anatomía patológica en la Universidad de Friburgo, después de lo cual se trasladó a Madeira con el fin de curar su tuberculosis. Una vez que su salud mejoró, estableció considerables contribuciones hechas en el área de gusanos marinos. Murió en Madeira en 1888, secundario a una enfermedad renal, la consecuencia de una infección, y es ahí donde está enterrado. No recibió la fama o el reconocimiento internacional durante su corto tiempo de vida.<sup>5</sup>



Figura 1. Paul Langerhans.  
(Tomado de <http://www.s9.com/Biography/langerhans-paul>)

## **Imelda Campo**

Investigadora venezolana que a través de sus estudios en el año de 1966 reconoció de manera oficial a la célula de Langerhans como parte del sistema inmune y descarto la asociación de esta en el sistema nervioso.<sup>6</sup>

## 1. CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO (CPA)

Las células presentadoras de antígeno (CPA) interaccionan con los linfocitos T CD4+ cooperadores para facilitar las respuestas inmunitarias.

La interacción entre la mayoría de los antígenos y anticuerpos en la superficie de los linfocitos B es suficiente para estimular las respuestas inmunitarias. El antígeno tiene que ser fragmentado en péptidos pequeños y presentado por las CPA en conjunto con moléculas MHC II a los linfocitos T CD4+ cooperadores adecuados. El antígeno también puede ser procesado como una parte de activación de los linfocitos B. Las CPA en su mayoría pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Entre las CPA se encuentran los macrófagos, los macrófagos perisinusoidales (células de Kupffer) del hígado, las células de Langerhans de la epidermis y mucosas, las células dendríticas del bazo y los ganglios linfáticos. Dos CPA que no pertenecen al sistema fagocítico mononuclear son los linfocitos B y las células epitelioreticulares tipo II y III del timo.

Para presentar un antígeno a un linfocito T cooperador, la CPA primero procesa intercelularmente el antígeno y luego muestra los péptidos antigénicos en su superficie. El procesamiento de los antígenos comienza cuando la CPA incorpora el antígeno por endocitosis y lo descompone en péptidos de 8 a 10 aminoácidos. En el comportamiento endosómico de la CPA los péptidos se unen a moléculas MHC II se trasloca la membrana plasmática de la CPA y se presentan en la superficie celular. <sup>10</sup>

## LOCALIZACIÓN

Las células de Langerhans, como CPA provienen de la médula ósea, llegan a la piel por los vasos sanguíneos de la dermis y después invaden la epidermis y mucosas. La mayor parte de tales células se sitúan en el estrato basal o germinativo, donde se han observado aposición estrecha con los linfocitos pequeños.

Normalmente se les localiza en el estrato espinoso de la epidermis (Fig. 2), aunque se les ha visto en los demás estratos; pueden presentar una densidad de 800 células por milímetro cuadrado y también se encuentra en el estrato basal del epitelio bucal.

Se piensa que las células de Langerhans (o sus formas inmaduras) presentan motilidad ya que, debido a su amplia distribución se le considera como una población celular circulante; además de localizarse en la epidermis, se han observado en el epitelio escamoso estratificado de mucosas, como la boca, esófago, vagina y recto. Además, están presentes en los ganglios linfáticos locales que drenan las áreas de aplicación cutánea de alérgenos o los sitios de inyección intradérmica de estos antígenos.<sup>9,8,14</sup>

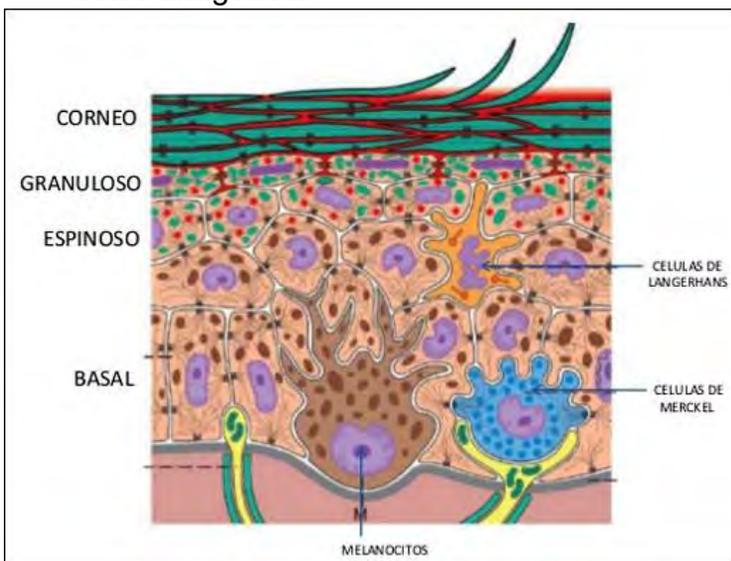


Figura 2. Diagrama de la epidermis donde se muestra la localización de la CL en la epidermis. (Tomado de [http://www.cosmetologas.com/data/img\\_cont/fk\\_editor/image/piel\\_estratos\\_corneos\\_01.jpg](http://www.cosmetologas.com/data/img_cont/fk_editor/image/piel_estratos_corneos_01.jpg))

## 2. CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas (Fig. 3) están estrechamente relacionados con los macrófagos y también derivan de las células madre mieloides de la médula ósea. Abandonan la médula ósea por el torrente sanguíneo, y en los tejidos se desarrollan a células fagocíticas y con activa pinocitosis que poseen largas prolongaciones ramificadas similares a las dendríticas de las células nerviosas, de allí el nombre. Al igual que los macrófagos, poseen gran cantidad de receptores para moléculas microbianas características, entre ellas, los receptores símil Toll desencadenante de la secreción de citocinas que incentiva las defensas inmunitarias innata y adquiridas. En la piel, invaden el epitelio estratificado plano, donde se denominan células de Langerhans, y se encuentran dispersas como células dendríticas intersticiales en todos los tejidos, salvo el sistema nervioso central.<sup>13</sup>

Las células que se pueden clasificar como dendríticas son las siguientes:

- Las células de Langerhans de la piel y mucosas
- Las células reticulares dendríticas de los ganglios linfáticos
- Las células intersticiales dendríticas, que se encuentran formando poblaciones de células dendríticas en los tejidos de sostén de la mayoría de los órganos.
- Las células veladas de la sangre (que deben su denominación a su aspecto velado en las imágenes de microscopia electrónica de barrido) son células accesorias inmunológicas que se forman en la médula ósea, que se cree son formas circulantes de CPA dendríticas en tránsito entre los distintos tejidos.
- Las células de la microglia del SNC<sup>11</sup>

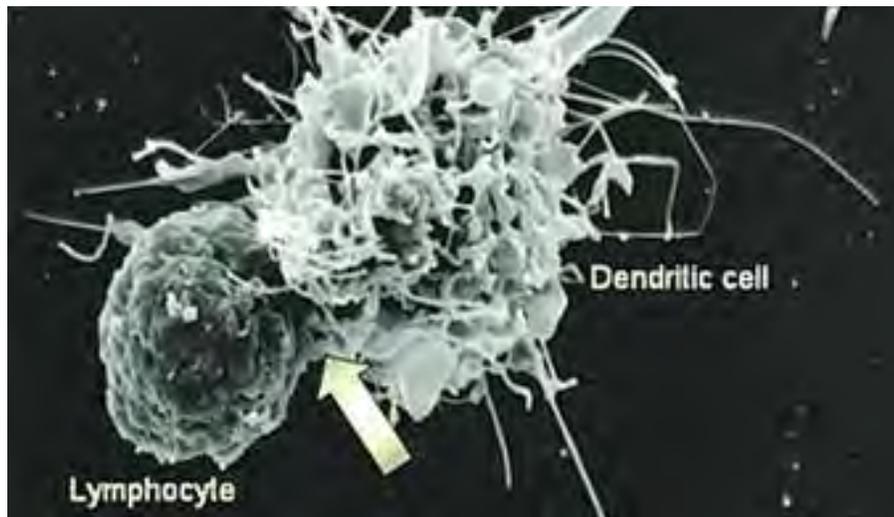


Figura 3. Célula Dendrítica. (Tomado de <http://www.inmunoterapia.org/elaboran-vacunas-con-celulas-dendriticas-para-frenar-canceres-como-el-de-prostata-metastatico>)

### 3. MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

Se han propuesto dos modelos para explicar la diferenciación de las células dendríticas (CD) a partir de precursores hematopoyéticos. Uno postula un único linaje de precursores de CD dotado de plasticidad funcional, mientras que el otro defiende la existencia de varios linajes de precursores de CD funcionalmente diferentes. Ambos modelos definen tres estados de maduración: precursores de CD, CD inmaduras (CDi) y CD maduras (CDm).

Los precursores de CD migran de la médula ósea y circulan por la sangre hasta lugares específicos del organismo donde maduran y actúan como centinelas del sistema inmune. Este tráfico hacia los tejidos periféricos está dirigido por la expresión de los receptores de quimioquinas CCR1, CCR5 y CCR6, y por moléculas de adhesión como el ligando de CD62P.

El fenotipo de las CDi se caracteriza por la expresión de grandes cantidades de receptores de quimioquinas inflamatorias, que les permiten extravasarse a los tejidos inflamados y por una baja expresión de moléculas co-estimuladoras, de adhesión, de MHC y marcadores específicos de CD.

Con la maduración las CD adquieren una gran motilidad y pierden su capacidad de capturar antígenos al disminuir la expresión de receptores de fagocitosis y endocitosis. Las CDm optimizan el procesamiento de antígenos aumentando la expresión de los componentes de la maquinaria enzimática responsable del proceso y adquieren la capacidad de presentar antígenos y estimular a los linfocitos T tras el incremento en la expresión de moléculas del MHC y de moléculas de adhesión y co-estimulación (CD40, CD54, CD58, CD80, CD83, CD86). La mayoría de estos marcadores ya están presentes en bajos niveles en las CDi; en cambio, el CD83 está ausente en las CDi y sirve como marcador para

distinguir las CDi de las CDm. Algunas de estas moléculas están implicadas en la señalización bidireccional entre la CD y el linfocito T, modulando tanto la activación del linfocito como las funciones de la CD.<sup>16</sup>

#### **4. HEMATOPOYESIS Y CÉLULAS DE LANGERHANS**

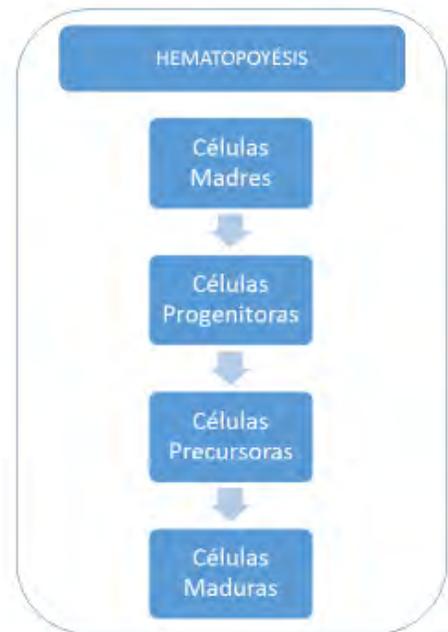
El término hematopoyesis deriva del griego *hemat*, sangre y *poyesis*, formación. La hematopoyesis es un proceso de renovación y formación constante de células sanguíneas por proliferación mitótica y diferenciación simultánea de las células madre, que conforme se diferencian reducen su potencialidad y surgen en los tejidos y órganos hematopoyéticos.

La hematopoyesis es el mecanismo responsable de la formación de los distintos tipos de elementos formes sanguíneos (incluidas células del sistema inmunitario como son las células de Langerhans), que los mantiene dentro de los límites de la normalidad en la sangre periférica.

El tejido hematopoyético se desarrolla durante la etapa embrionaria y fetal en los diferentes sitios anatómicos. En el periodo embrionario comienza en el saco vitelino, se continúa en el hígado y el bazo y posteriormente en la médula ósea.<sup>7</sup>

La parte del ciclo hematopoyético que inicia en la médula ósea (se localiza en las epífisis de huesos largos, el esternón, las costillas, el cráneo, las vértebras y la pelvis) se le conoce como fase mieloide; se inicia en el sexto mes de vida intrauterina y adquiere una importancia cada vez mayor conforme se aproxima el momento del parto; después del nacimiento, la actividad hematopoyética se restringe a la medula ósea, aunque el hígado y el bazo pueden reanudar esta actividad en caso de ser necesario. La médula ósea fabrica y sustituye 1000 millones de células sanguíneas cada día por medio del proceso de hematopoyesis.

Las células madre, que representan las células hematopoyéticas con un grado más bajo de diferenciación, se someten a diferenciaciones celulares para originar células más diferenciadas, las células progenitoras, que se dividen para formar células precursoras. No existe ninguna diferencia histológica entre células madre y las células progenitoras. Por el contrario, las células precursoras pertenecen a linajes celulares específicos, del que reciben su denominación. El proceso hematopoyético está sometido a una estrecha vigilancia y un estricto control por parte de las citocinas y factores de crecimiento.<sup>8</sup>

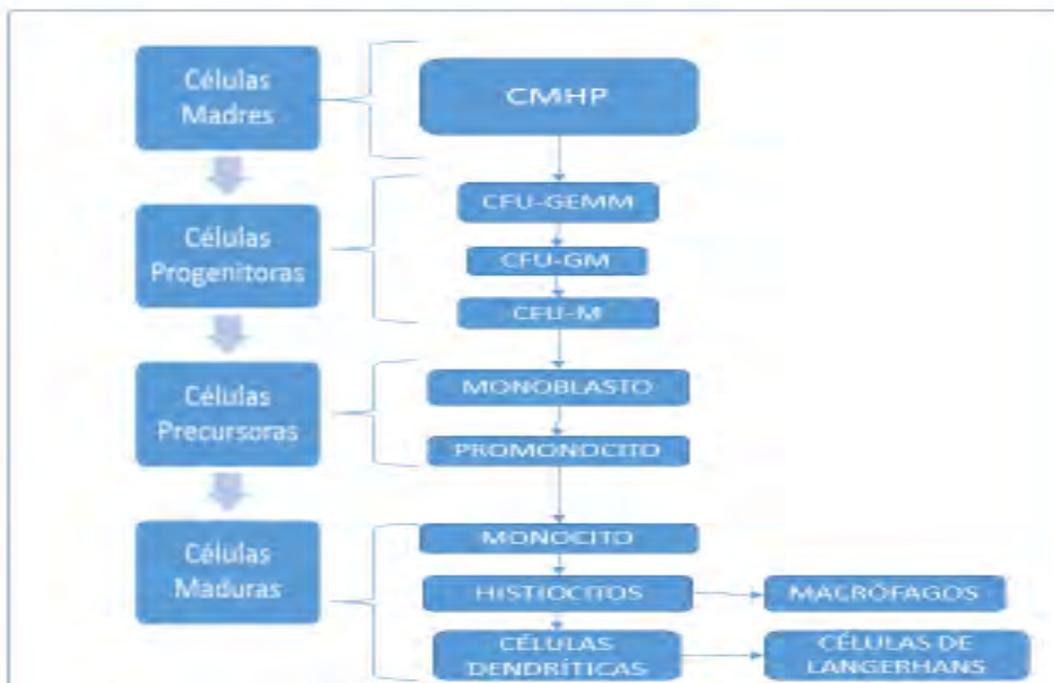


Dependiendo del tipo celular que origina el proceso de hematopoyesis, este recibe diferentes nombres, por ejemplo, eritropoyesis, granulopoyesis, linfopoyesis, monopoyesis y megacariopoyesis.<sup>7</sup>

En el caso de la célula de Langerhans su desarrollo inicia a partir de una célula madre hematopoyética pluripotencial (CMHP), de la que

proviene todas las células sanguíneas y las plaquetas, constituyen aproximadamente el 0.1% de la población medular de células nucleadas y se asemejan a los linfocitos; la cual comenzará a diferenciarse en la célula progenitora conocida como Unidad Formadora de Colonias de Granulocitos-Eritrocitos-Monocitos-Megacariocitos (CFU-GEMM), este se dividirá en una Unidad Formadora de Colonias de Granulocitos-Monocitos (CFU-GM) y se diferenciara nuevamente en una Unidad Formadora de Colonias de Monocitos (CFU-M). De la CFU-M se origina el primer precursor morfológicamente reconocible, que es el Monoblasto, que son células basófilas grandes que carecen de gránulos, redondeada, con un gran núcleo, también redondo, provista de una cromatina muy laxa con numerosos nucléolos. Mide 15-25 micrómetros de diámetro. Su división da origen a los Promonocitos, que son células más pequeñas. Algunas proliferan rápidamente y producen numerosos monocitos, que penetran en la circulación conforme se van produciendo y otros forman una reserva de precursores de proliferación más lenta que permanecen en la médula. Morfológicamente, el núcleo, de aspecto irregular y con pliegues e interdentaciones, posee una cromatina algo más condensada que la de su precursor, a pesar de lo cual se observan uno o dos nucléolos. La proliferación de los promonocitos puede acelerarse para satisfacer una mayor necesidad de monocitos circulantes. El tiempo que tarda la CMPH en convertirse en monocito es de 55 horas, y probablemente no permanecen en circulación más de 36 horas antes de emigrar a los tejidos donde aumentan de tamaño, adquieren muchos lisosomas y se convierten en macrófagos, y pueden vivir varios meses. El promonocito se diferencia en un monocito, estos son los leucocitos de mayor tamaño. Morfológicamente, el núcleo es grande y presenta polimorfismo: puede ser redondo, oval o en forma de herradura, y esta última es la forma más característica; el núcleo puede encontrarse central o excéntrico. La cromatina es laxa, reticular, y suele decirse que presenta

aspecto cerebroide. El citoplasma es abundante, levemente basófilo, de un color gris azulado con granulaciones azurófilas dispersas; se podría pensar que el aspecto del citoplasma es ligeramente “sucio”. El monocito abandona la sangre periférica y finalmente se instala en los tejidos en forma de histiocito, células dendríticas y macrófagos. De este modo, las células del sistema fagocítico mononuclear tienen diferente localización, aspecto morfológico y función, según el estado de maduración y la ubicación. Las células de Langerhans son el último grado de diferenciación de las células dendríticas las cuales llegan a la epidermis y mucosas por el torrente sanguíneo.<sup>7,8</sup>

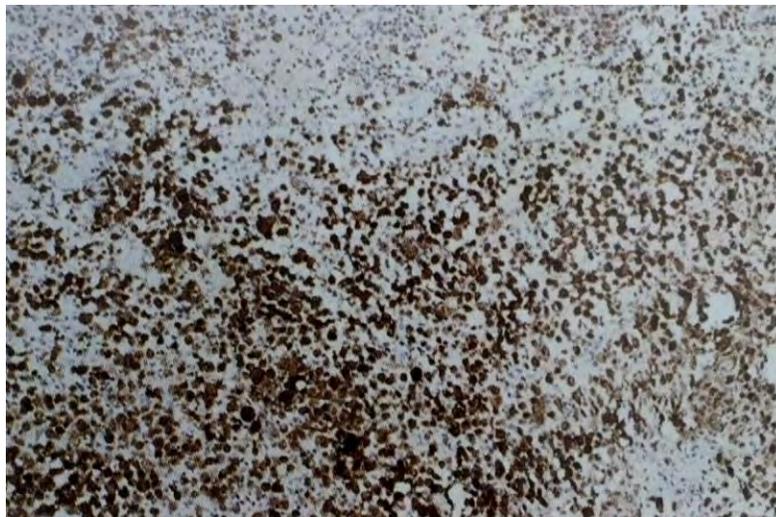


## TINCIÓN

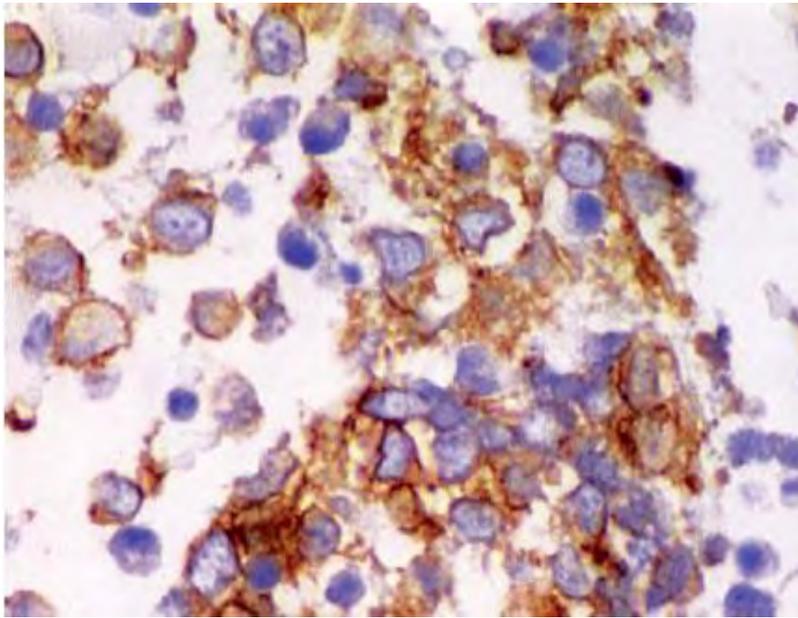
Las células incluidas en el sistema fagocítico mononuclear que derivan de los monocitos y forman una población de células presentadoras de antígeno, como son las células de Langerhans, participan en el procesamiento de sustancias extrañas al organismo. Estas células son capaces de fagocitar con avidez colorantes vitales como el azul tripán y la tinta china, lo cual las torna visibles y facilita su identificación con el microscopio óptico. También existen técnicas especiales, como las impregnaciones de cloruro de oro (Fig. 4), en las cuales se ennegrecen, mostrando su forma estrellada o dendrítica; o las inmunotinciones, en las cuales; en los cortes de parafina se vuelven reactivas para proteínas S-100 (Fig. 5), vimentina, langerina (CD207), fascin (un marcador de células dendríticas), CD1a (Fig. 6), CD74, y HLA-DR en la mayoría de caso; también tienden a ser positivas para aglutinina lectina de maní y los antígenos asociados con los macrófagos CD68, catepsina D catepsina E. De esta manera se vuelven visibles en el estrato espinoso. Las CL no pueden distinguirse a ciencia cierta en los cortes de parafina comunes teñidos con Hematoxilina y Eosina, únicamente el núcleo se tiñe intensamente con la hematoxilina y el citoplasma aparece claro.<sup>2,10,12</sup>



**Figura 4. Corte de la epidermis humana, que muestra células de Langerhans impregnadas con oro. Técnica de cloruro de oro de Gairn.<sup>12</sup>**



**Figura 5. Microfotografía de la tinción positiva (Marrón) de histiocitos con tinción inmunológica S-100. Tomado de Sapp, P., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea, (1997)**



**Figura 6. Tinción positiva para marcador CD1a. (Tomado de [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000400013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000400013))**

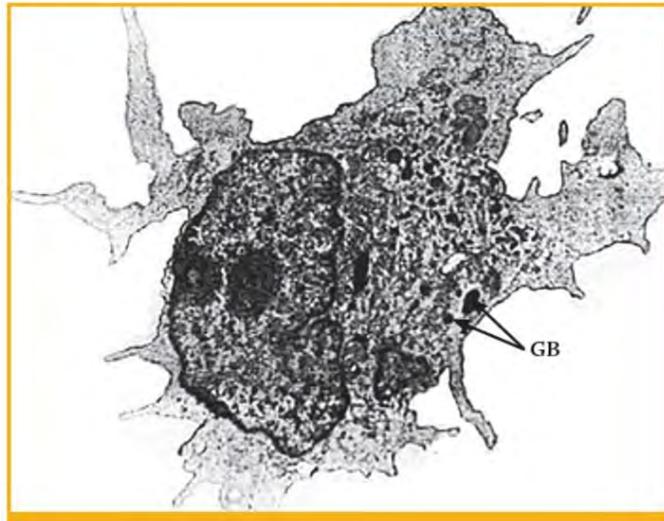
## 5. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Con el microscopio electrónico de transmisión pueden verse varias características distintivas de las CL. Estas células se diferencian claramente de los queratinocitos por la ausencia de los fascículos de filamentos de prequeratina. Además, su núcleo generalmente presenta invaginaciones irregulares, su citoplasma contiene un complejo de Golgi prominente con poco retículo endoplásmico rugoso y también hay lisosomas secundarios y un número moderado de mitocondrias. No obstante, la característica más distintiva de su citoplasma es la presencia de gránulos específicos, a los que se les conoce con el nombre de gránulos de las células de Langerhans o gránulos de Birbeck (Fig. 7), y que abundan de manera particular en las cercanías del complejo de Golgi. Además, tal densidad posee estrías a intervalos, de manera semejante a una cremallera, lo que apuntaría a la presencia de una red de partículas intragranulares. Asimismo, muchos de estos gránulos tienen un aspecto bidimensional de una raqueta de tenis por la expansión vesicular de la membrana que los limita en un extremo de la densidad lineal. No obstante, el aspecto extraordinario de estas estructuras, se desconocen su origen e importancia funcional.

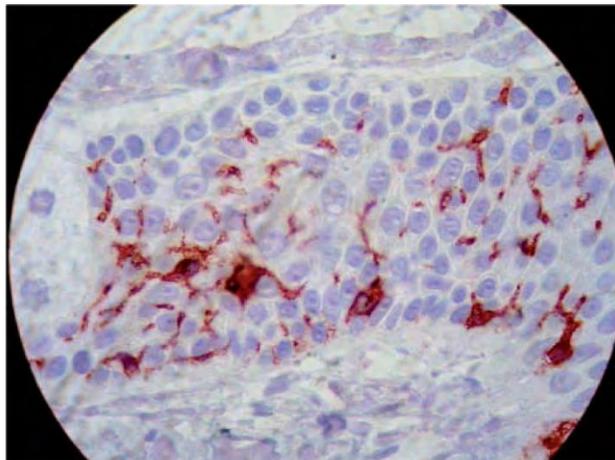
Estas células poseen receptores Fc (Fragmento cristizable, receptores específicos para anticuerpos) de superficie (para la IgG) y C3, que también caracterizan el linaje de los monocitos y macrófagos (así como muchos linajes linfocitarios, aunque no todos).<sup>9, 10, 15</sup>

En cortes histológicos, estas células presentan núcleos muy oscuros con citoplasma claro, los cuales parecen tener tendencia a encoger, debido a que estas células no presentan desmosomas que las unan a las demás células. Son de 15 a 50 nm de largo, 4nm de ancho, con una línea densa situada centralmente y pálidas extensiones que irradian de ella hasta la

membrana que lo envuelve. El rasgo ultraestructural más característico es la presencia de gránulos de Birbeck. Las células al observarse con microscopía fotónica se aprecian pálidas y se diferencia de los queratinocitos circundantes por la ausencia de tonofilamentos, desmosomas y melanosomas (Fig. 8).<sup>12, 14</sup>



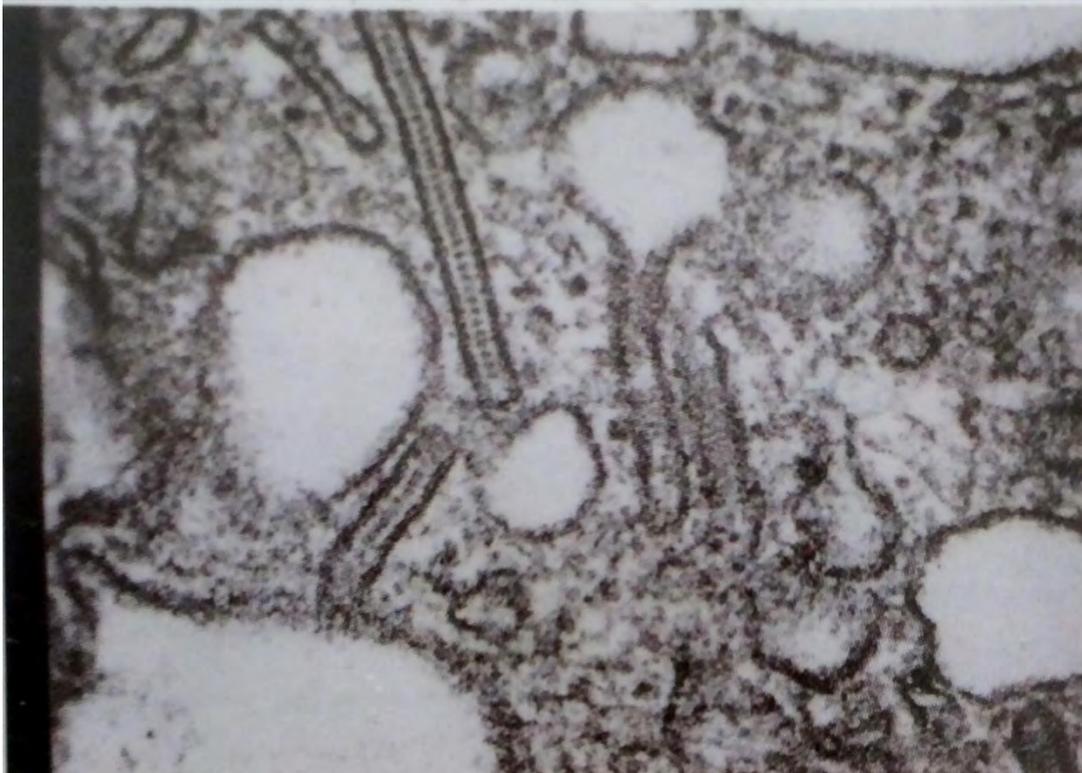
**Figura 7. Microfotografía de MET de una célula de Langerhans; se aprecian los gránulos de Birbeck.<sup>7</sup>**



**Figura 8. Microfotografía de células de Langerhans teñidas con CD1a. (Tomado de <http://www.actasdermo.org/es/celulas-langerhans-cd1a-epidermis-peritumoral/articulo/S000173100972283>)**

## 5.1 Gránulos de Birbeck

Son orgánulos que se forman a partir de la invaginación de la membrana citoplasmática, con forma de bastones limitados por membranas, con un estriado transversal regular y en algunos casos con un ensanchamiento en un extremo, lo que hace que semejen una raqueta de ping-pong (Fig. 9); fueron descritos por primera vez en 1961.

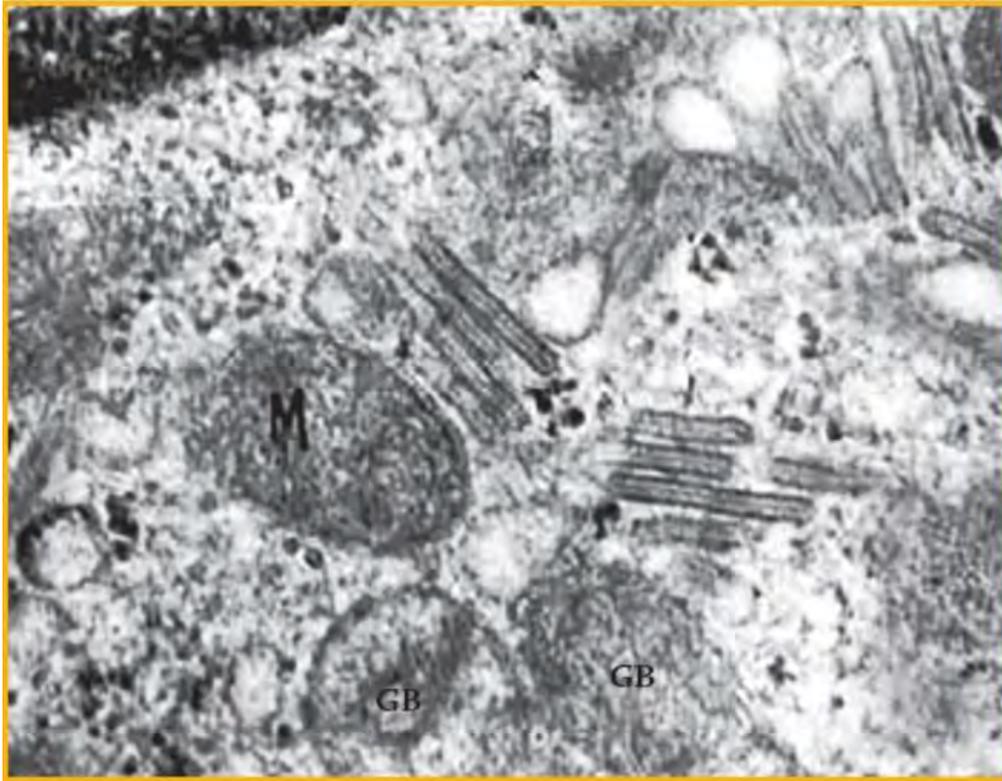


**Figura 9. Gránulos de Birbeck, estructuras intracitoplásmicas en forma de raquetas de Ping-Pong. Tomado de Sapp, P., *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*, (1997).**

Se cree que su función es la de participar en la endocitosis como mediador-receptor, y en el proceso de la presentación de antígeno de las células de Langerhans.

Algunos estudios recientes han demostrado la participación de la lectina langerina tipo C (CD207) en la biogénesis de los gránulos de Birbeck. La expresión de la langerina en humanos o ratones codifica para cDNA, y

tiene un receptor endocítico exclusivamente para la presentación de células de Langerhans, dentro de los fibroblastos, en la formación de los gránulos de Birbeck (Fig. 10).<sup>7, 8, 14</sup>

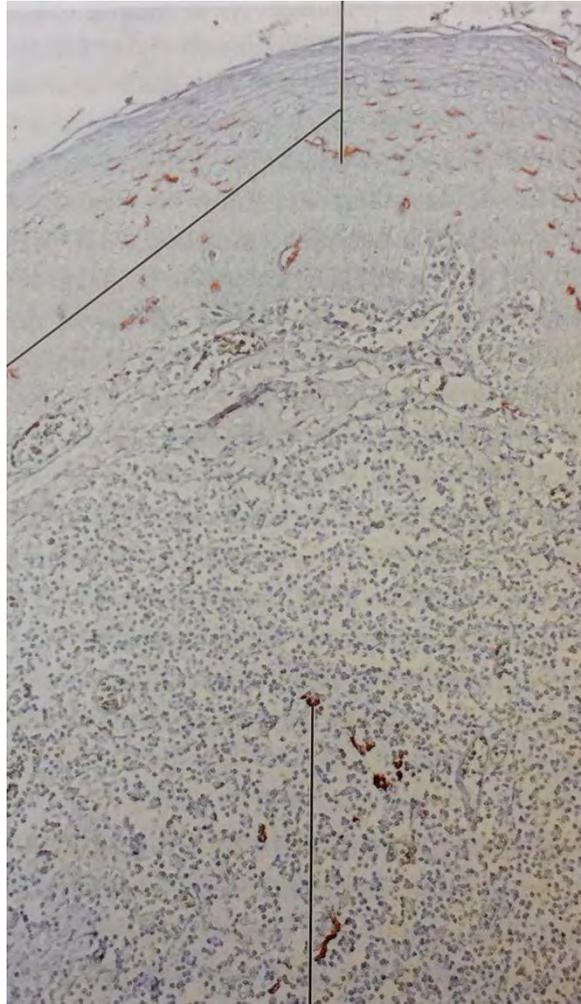


**Figura 10. Fotomicrografía de MET de los gránulos de Birbeck (GB), mitocondria (M).<sup>7</sup>**

## 5.2 Receptores de superficie

De manera similar a otras células presentadoras de antígeno, las células de Langerhans poseen receptores para inmunoglobulinas como el Fc y para el sistema del complemento en la proteína C3, pueden fagocitar, así como también formar complejos epítipo-MHC (complejo de histocompatibilidad mayor) y migran hacia los ganglios linfáticos próximos, en donde presentan estos complejos a los linfocitos T.

En los preparados con tinción de inmunohistoquímica para el receptor de superficie CD1, se distinguen numerosas prolongaciones que se extienden desde el cuerpo celular hasta los espacios intermedios entre los queratinocitos adyacentes; por lo tanto, las células de Langerhans forman un reticulado regular y casi totalmente cerrado a través de toda la parte suprabasal de la epidermis. La expresión CD1a (Fig. 11) es el mayor constituyente de los gránulos de Birbeck, y se expresa en su superficie. En estudios recientes se ha publicado la expresión de receptores purinérgicos en las células dendríticas. Dichos receptores se clasifican en receptores P1 selectivos para adenosina y receptores P2 selectivos para adenosina 5' fosfato (ADP), y se subdividen en receptores P2X y P2Y.



**Figura 11. Imagen a microscopio óptico de tinción inmunohistoquímica para CD1a en células dendríticas.<sup>13</sup>**

Los nucleótidos extracelulares son muy importantes dentro de las células dendríticas en relación con las moléculas señalizadoras y el sistema inmunitario de la piel. Las células dendríticas son el centro de iniciación de la respuesta inmunitaria, y es interesante el entendimiento de los factores de los grados de migración, maduración y activación de las células dendríticas. Las células de Langerhans epidérmicas humanas y las células de Langerhans derivadas de los monocitos (Mo-LC) expresan

receptores funcionales P2X<sub>7</sub>. Los P2X<sub>7</sub> se presentan en la superficie de las células de Langerhans y se han identificado en las células dendríticas derivadas de los monocitos, donde desempeñan un papel importante en la presentación de antígenos.<sup>7,8</sup>

## 6. MECANISMOS DE ACCIÓN

Las células de Langerhans son especialmente numerosas en el tejido epitelial superficial externos e internos que los microorganismos intentan invadir con regularidad. En un tejido inflamado, también pueden derivar de algunos monocitos atraídos por la inflamación y que, de otro modo, se transformarían en macrófagos. Después de un periodo durante el cual acumulan material potencialmente antigénico, las células dendríticas retraen sus prolongaciones. Se trasladan por la vía linfática o sanguínea hasta el tejido linfoide secundario, donde se ubican en las zonas denominadas T-dependientes, vuelven a desarrollar sus ramificaciones y reciben el nombre de células dendríticas interdigitantes. Al mismo tiempo estimulan la expresión de MHC II y así presentan todo el espectro de antígenos que han reunido en la periferia. Además, expresan diversas moléculas de superficie que regulan la reacción de linfocitos Th ante la presentación de antígenos, entre ellas, las importantes moléculas coestimuladoras B7, cuya unión a un receptor (CD28) en el linfocito Th es condición para que se active.<sup>13</sup>

## 7. PATOLOGIA DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

### 7.1 Histiocitosis de las células de Langerhans (Histiocitosis X)

La histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), también conocido como Histiocitosis X, granulomatosis de las células de Langerhans o histiocitosis diferenciada, es una rara enfermedad de patogénesis desconocida, caracterizada por una anormal e intensa proliferación de células de Langerhans. La histiocitosis esta representado por un grupo interrelacionándose de enfermedades que incluyen granuloma eosinofílico (GE), el síndrome de Hand-Schüller-Christian, y la enfermedad de Letterer-Siwe. Estas entidades se encuentran agrupadas juntas debido a que su apariencia microscópica es similar, sin embargo la expresión clínica varía. El granuloma eosinofílico es el más común de las tres presentaciones clínicas. Esta forma presenta una lesión ósea solitaria, usualmente en los huesos del cráneo, aunque los huesos largos y costillas pueden verse afectadas. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian se refiere a que la HCL afecta a múltiples áreas en un solo tipo de tejido; el tejido por lo regular suele ser óseo. En la enfermedad de Letterer-Siwe, varios sistemas de órganos son afectados, con múltiples lesiones, en cualquier sistema de órganos. Esta presentación clínica es más común observarla en niños. Todas las presentaciones clínicas contienen un histiocito clonal inusual, que contiene gránulos de Birbeck en microscopía electrónica.<sup>1, 2, 3, 4, 20</sup>

## Características clínicas

La enfermedad puede ser localizada o puede presentarse con manifestaciones sistémica; incluyéndo la participación de múltiples órganos, incluida la piel. La cabeza y el cuello participan con frecuencia en la HCL, a menudo afecta a los huesos planos del cráneo, o los maxilares, el oído y el tracto nasoinusal. En la cavidad oral, se encuentran únicas o múltiples lesiones en el hueso alveolar o basal, lesiones ulcerativas en la mucosa acompañada de adenopatias y/o lesiones periodontales, inflamación gingival, sangrado, recesiones, necrosis, hipermovilidad dental y pérdida prematura de los dientes (Fig. 12).

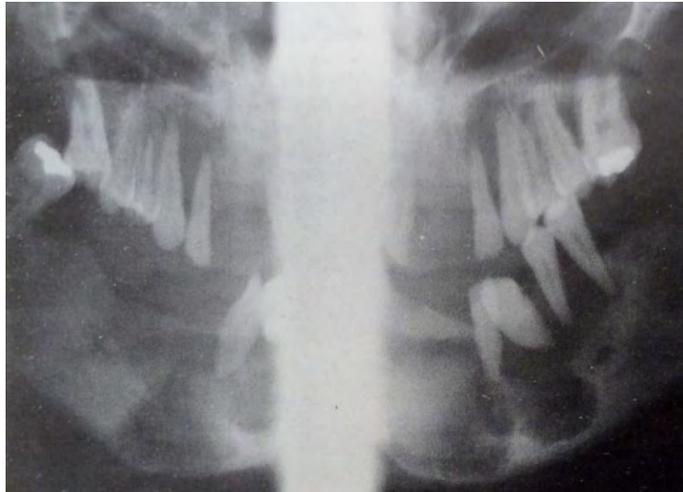
Los síntomas clínicos pueden ser muy inespecíficos, como la otitis media, la pérdida de audición, dolor de huesos, vértigo, o una lesión ósea destructiva.<sup>3, 4, 20</sup>



**Figura 12. Apariencia clínica de la histiocitosis de las células de Langerhans.<sup>18</sup>**

## Características radiológicas

Radiográficamente, la implicación ósea por HCL produce radiotransparencias únicas o múltiples (Fig. 14). Una amplia participación de los alveolos gnáticos hace que los dientes parezcan que están flotando (Fig. 13).<sup>3, 4</sup>



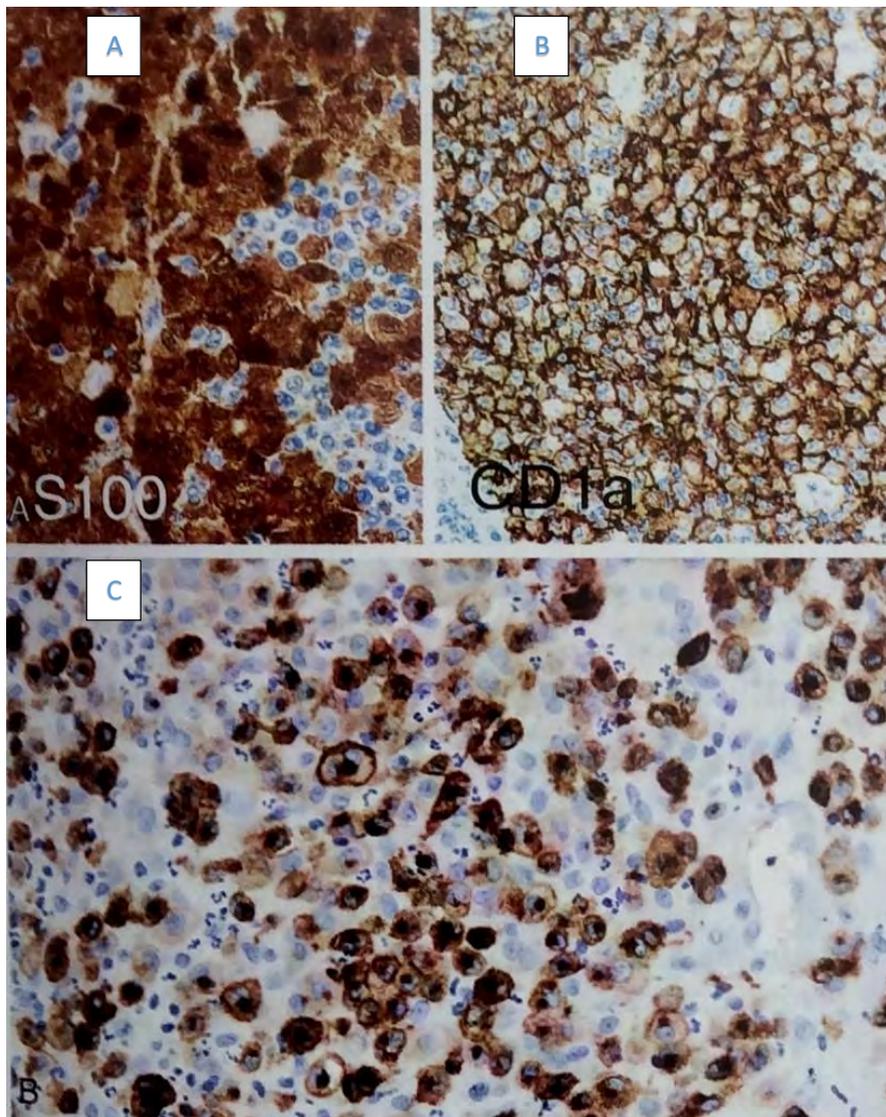
**Figura 13. Radiografía panorámica de afectación mandibular en un paciente con enfermedad diseminada crónica, en la cual los dientes parecen estar “flotando en el espacio”<sup>17</sup>**



**Figura 14. Radiografía oclusal de lesión grande de la forma crónica focal de la enfermedad, en la parte anterior de la mandíbula de un paciente edéntulo.<sup>17</sup>**

## **Características histopatológicas**

Los histiocitos de Langerhans se caracterizan como células agrandadas, que contienen citoplasma delicado de apariencia pálida o eosinofílica, a menudo finamente vacuolados, y de vez en cuando mostrando restos celulares fagocitados. El rasgo citológico más característico, sin embargo, es el núcleo vesicular con una sangría, con muescas, lobulado, doblado, ranurado, reniforme, vesicular o con apariencia en forma de “Granos de café”, y de uno o dos nucleólos; también se puede destacar la presencia de los gránulos de Birbeck, de apariencia dentada (zipperlike). Las células inflamatorias también están presentes y pueden incluir linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, pero los eosinófilos se presentan con mayor predominancia y en grandes colecciones alrededor de las áreas de necrosis. Pueden estar el infiltrado suprayacente al epitelio. Células gigantes multinucleadas, hemorragia y necrosis están presentes, sin embargo, la mitosis no es común (Fig. 15).<sup>2, 3, 4, 5</sup>



**Figura 15. Inmunotinción en la histiocitosis de las células de Langerhans. A) Los histiocitos presentan tinción nuclear y citoplasmática para la proteína S100. Al contrario que en las células de Langerhans normales, los procesos de las células dendríticas son cortos o están ausentes. B) La inmunoreactividad para el CD1a (tinción en la membrana celular) es un marcador importante para la histiocitosis de las células del Langerhans. C) La langerina es un marcador definitivo para la histiocitosis de células de Langerhans, es más específico que el CD1a. La tinción está en la membrana celular y en la zona Golgi, en un patrón granular.<sup>19</sup>**

## **Etiología**

La etiología de la HCL sigue siendo desconocida. Se ha sugerido una causa viral, pero no está justificada. Los estudios moleculares han mostrado evidencia de clonalidad en algunos casos pero no en otros, los ejemplos de localización pulmonar son particularmente susceptibles de ser no clonales. Las células de Langerhans se ven afectadas por alteraciones citogenéticas recurrentes, y no parece ser una población de células proliferativas en particular.<sup>2</sup>

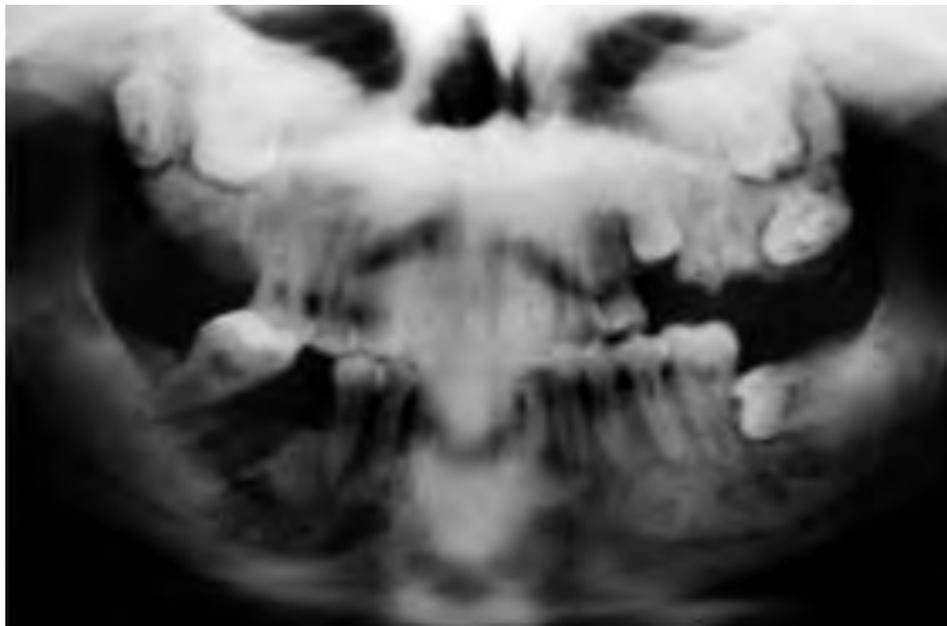
## **Incidencia y prevalencia**

La incidencia de la enfermedad es común en los pacientes que se encuentran entre las dos primeras décadas de la vida, siendo esta de 1 en 1,000,000 de casos y una prevalencia estimada de cerca de 1/200,000 niños por año. El pico de edad donde hay una mayor incidencia es entre el año y los 4 años. Aún así, la enfermedad puede afectar un amplio rango de edades, desde unos pocos meses hasta la sexta década de vida. Los varones se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres.<sup>3, 4</sup>

## **Diagnóstico diferencial**

El diferencial en la cabeza y el cuello están generalmente limitado a linfoma de Hodgkin, histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva extranodal (Enfermedad Rosai-Dorfman), linfoma de células NK/T extraganglionar, osteomielitis y tal vez la enfermedad Erdheim-Chester. La enfermedad Rosai-Dorfman muestran un patrón diferente de

crecimiento, tiene emperipolesis (Capacidad de algunas células para penetrar en el citoplasma de otras, generalmente de carácter macrofágico), y es reactivo con la proteína S100, mientras negativa con CD1a y CD207. El linfoma Hodgkin puede tener un infiltrado eosinofílico pronunciado, pero tiene células de Reed-Sternberg, con inmunoreactividad para CD15 y CD30, pero no a CD1a. Los linfomas de células NK/T pueden tener núcleos irregulares y ranurados, así como los eosinófilos en el fondo, pero mostraran agiocentricidad y un linaje NK o dos células T. En lesiones óseas, la combinación de células de tipo inflamatorias pueden causar osteomielitis crónica (Fig. 16), pero, la proliferación de células de Langerhans no esta presente en la osteomielitis y tampoco un numero significativo de eosinófilos. La enfermedad de Erdheim-Chester es un verdadero trastorno histiocítico idiopático, cuyas células son positivas a proteína S100, pero negativas a CD1a y también carecen de gránulos de Birbeck.<sup>1, 3</sup>



**Figura 16. Osteomielitis mandibular (Tomado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072013000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072013000100008))**

## **Pronóstico y tratamiento**

El tratamiento, el pronóstico y la terminología utilizada en gran parte dependen de la extensión (estadio) de la enfermedad en vez de las características microscópicas o el patrón de ploidía del ADN.

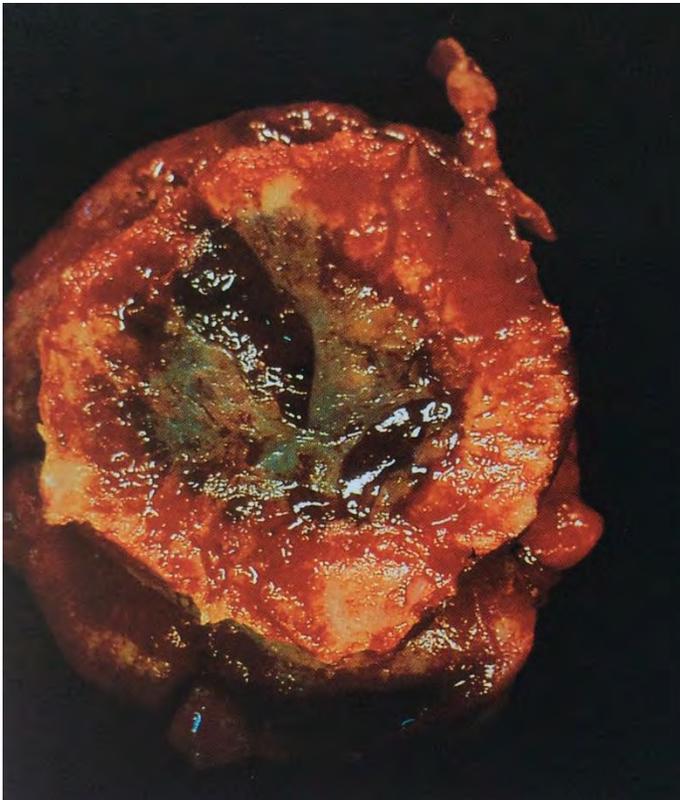
### Estadificación patológica de histiocitosis de células de Langerhans (Sociedad de Histiocitos)

- A. Hueso único o hueso con compromiso del primer escalón de los ganglios linfáticos en el campo de drenaje (enfermedad osteolinfática) y/o participación de los tejidos blandos contiguos (Fig. 17).
  - A1. Monostótica
  - A2. Monostótica con enfermedad osteolinfática
  - A3. Monostótica con compromiso contiguo de los tejidos blandos.
  - A4. Poliestótica
  - A5. Poliestótica con enfermedad osteolinfática
  - A6. Poliestótica con afectación contigua de los tejidos blandos.
- B. Piel y/o otras membranas mucosas únicamente escamosas o con el compromiso de ganglios linfáticos superficiales relacionados.
  - B1. Enfermedad nodular; período neonatas sin enfermedad ganglionar
  - B2. Enfermedad nodular; período neonatal con enfermedad ganglionar
  - B3. Múltiples nódulos o enfermedad maculopapular difusa sin enfermedad ganglionar.
  - B4. Múltiples nódulos o enfermedad maculopapular difusa con enfermedad ganglionar.

- C. Tejidos blandos y vísceras excluyendo sólo la enfermedad anterior y multisistémica. Involucra específicamente tejido, por ejemplo, pulmones, ganglios linfáticos, cerebro.
- D. Enfermedad multisistémica con cualquier combinación anterior. Específicamente cada órgano/tejido afectado, por ejemplo, piel, médula ósea, hueso.

La enfermedad localizada, a menudo es el caso en la cabeza y en el cuello, y requiere de una cirugía conservadora para lograr un excelente pronóstico. Si no hay nuevas lesiones que se desarrollen dentro de 1 año, el paciente se considera curado. Si la enfermedad sistémica se identifica, se usa la quimioterapia en combinación junto a la radiación, según sea necesario. Algunos pronósticos adversos incluyen una edad temprana de inicio de los síntomas, extensa afectación ósea y/o visceral, y múltiples recidivas (normalmente dentro de los 6 meses después del diagnóstico).<sup>2</sup>

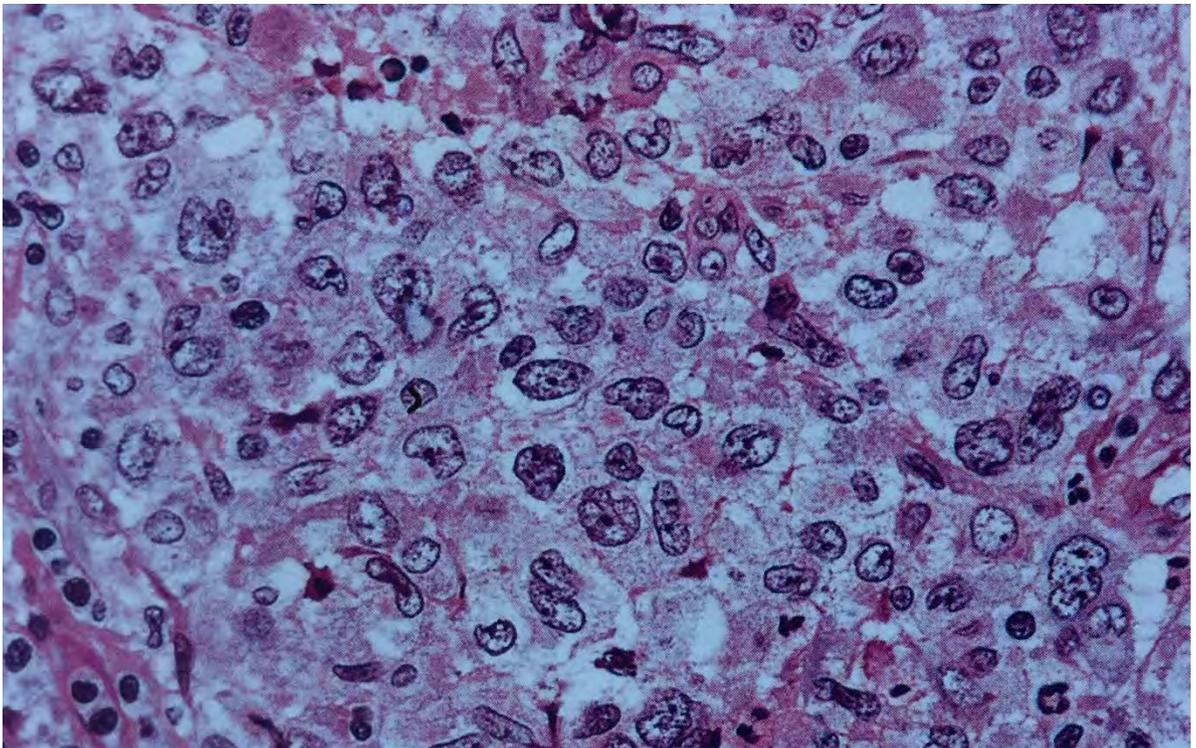
3



**Figura 17. Histiocitosis de células de Langerhans, que compromete el cráneo, tiene un color marrón-verdoso, que resulta del número elevado de eosinófilos encontrados dentro del tejido lesionado<sup>19</sup>**

## 7.2 Sarcoma de células de Langerhans

Esta variante sarcomatosa se caracteriza porque presenta rasgos citológicos francamente malignos y muestra inmunofenotipo típico: S100+, CD1a+, Langerina+. Las figuras mitóticas se identifican fácilmente. Los eosinófilos, con frecuencia, son raros (Fig. 18). Esta variante se manifiesta en los grupos de mayor edad, con un promedio de 40 años. La enfermedad es agresiva, 4 de cada 8 pacientes mueren de la enfermedad y uno vive con la enfermedad.<sup>19</sup>



**Figura 18. Sarcoma de células de Langerhans. Las células son grandes y presentan un pleomorfismo nuclear significativo. Las estrías nucleares son identificables. En otros campos las figuras mitóticas se encuentran fácilmente<sup>19</sup>**

### **7.3 Histiocitosis sinusales con linfadenopatías masivas (Enfermedad Rosai-Dorfman, HSLM)**

Enfermedad de Rosai-Dorfman (Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, HSLM) es una enfermedad rara, idiopática, la proliferación de histiocitos que generalmente incluye a los ganglios linfáticos y después de un curso de enfermedad indolente. Sin embargo, las manifestaciones extraganglionares son frecuentes, especialmente en el tracto digestivo superior. Los histiocitos se consideran parte mononuclear del efector inmunorregulador (M-PIRE) sistema perteneciente a la familia de macrófagos/histiocitos de fagocitos. No existe una etiología conocida, a pesar de la inmunodeficiencia, enfermedad autoinmune, o incluso un proceso neoplásico esta potencialmente involucrado.

#### **Características clínicas**

HSLM es una condición poco común que afecta principalmente a mujeres jóvenes negras (de origen africano y del caribe), que se presentan con linfadenopatía masiva, involucrando con mayor frecuencia los ganglios linfáticos cervicales. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes afectados desarrollará afectación extraganglionar, la mayoría de los cuales (75%) se produce dentro de la cabeza y el cuello, como los ojos, los anexos oculares, los senos paranasales y la cavidad nasal. Enfermedad extraganglionar puede ser parte de la enfermedad generalizada o separada de enfermedad ganglionar. Por lo general, estos pacientes con involucramiento de cabeza y cuello se presentan con síntomas de masa con efecto local relacionadas con la ubicación, tales como la obstrucción nasal, proptosis, ptosis, estridor, dolor y/o disfunción de los nervios craneales. Los pacientes con HSLM también pueden presentar fiebre, el recuento de glóbulos blancos en sangre elevado, y

una velocidad de sedimentación globular elevada, pero el anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y proteinasa 3 son negativos.

### **Características radiológicas**

Los hallazgos radiológicos dependerán de la localización de la enfermedad. En el tracto sinususal, por ejemplo, enfermedad de los senos paranasales puede aparecer como una masa voluminosa, homogénea, imitando linfoma.

## **CARACTERISTICAS PATOLÓGICAS**

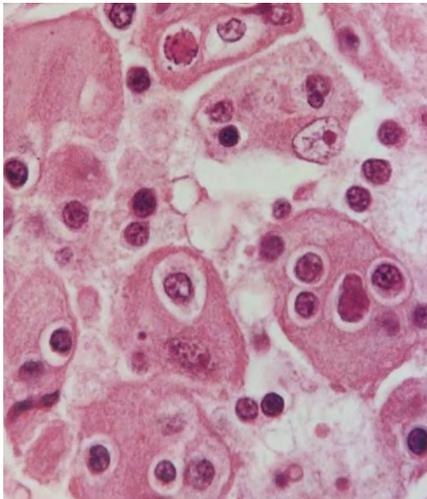
### **Hallazgos macroscópicos**

La participación de las vías sinusales resulta en polipoides de masas nodulares, que pueden ser fibróticas, con una superficie de corte de color gris a amarillo.

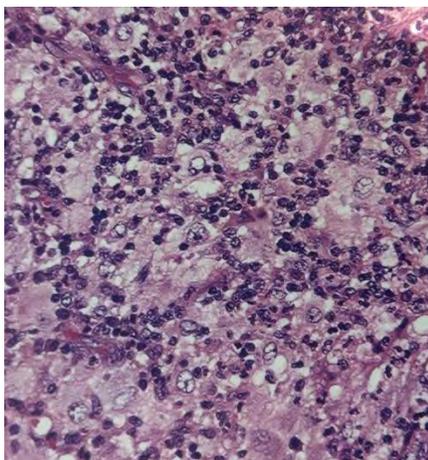
### **Hallazgos microscópicos**

En HSLM, hay una dilatación pronunciada característica de los senos linfoides, con un infiltrado linfoplasmácico abundante en el fondo (Fig. 20). La apariencia de baja potencia de estos compartimientos celulares imparte un aspecto moteado. La fibrosis puede estar asociada con los espacios dilatados. Estos senos están llenos de abundantes células pálidas, histiocitos que demuestran la linfocitosis casi patognomónica o emperipolesis (Fig. 19). A menudo hay un halo claro

alrededor de las células fagocitadas, una característica destacada con tinción de proteínas S-100. Los histiocitos tienden a formar grupos o nidos. Hay una falta general de pleomorfismo y los núcleos no tienen surcos o pliegues longitudinales. Es de destacar que HSLM extranodal tiende a ser mas fibrótica y puede demostrar menos emperipolesis que la forma ganglionar. Además, la población de células plasmáticas, puede formar cuerpos de Russell y puede ser tan pesada como para oscurecer los histiocitos.



**Figura 20. Numerosas células plasmáticas y núcleos linfocitos se observan en el citoplasma del histiocito de este ejemplo de histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva.<sup>3</sup>**



**Figura 19. Histiocitosis sinusal compuesta por histiocitos con la fagocitosis de alta potencia de un histiocito con emperipolesis.<sup>3</sup>**

## **ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

### **Características ultraestructurales**

Los histiocitos contienen vacuolas de grasa y carecen de gránulos de Birbeck.

### **Características inmunohistoquímicas**

Los histiocitos de HSLM son difusamente y fuertemente positivos a la proteína S-100, mientras que de forma variable positivos con antígenos de macrófagos tales como CD68, CD163, MAC387, Leu M, lisozima, y alfa-1-quimiotripsina. Sin embargo, son negativos para CD1a y CD207 (Langerin), lo que permite una diferenciación importante que debe hacerse. Curiosamente, se cree que estas células histiocíticas son monocitos reclutados prematuramente de la sangre.

### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial incluye otros procesos ricos en histocitos, como rinoscleroma, la lepra lepromatosa, histiocitosis de las células de Langerhans, granulomatosis de Wegener y, rara vez, los linfomas histiocíticos. Los histiocitos de las enfermedades infecciosas son mas pequeños y no se disponen dentro de los senos y carecen de reactividad a la proteína S100. Las tinciones especiales también ayudaran a resaltar respectivos microorganismos. Los linfomas de células B pueden rara vez presentar emperipolesis, pero también serán negativos a la proteína

S100. Wegener es una enfermedad compleja, en gran parte autoinmune con una presentación clínica y hallazgos de laboratorios característicos.

### **Pronóstico y terapia**

El pronóstico se determina por el grado del trastorno y “etapa” de la enfermedad. Los pacientes pueden experimentar una remisión espontánea, pero de vez en cuando, algunos pacientes pueden morir de las complicaciones de la enfermedad, como la enfermedad infecciosa y disfunción amiloide orgánica relacionada. Los esteroides pueden gestionar de forma conservadora enfermedad localizada, pero la cirugía (a menudo extensa) y la radioterapia pueden ser necesarias debido a la participación de las estructuras adyacentes.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

Es importante por parte del Cirujano dentista y profesional de la salud el conocimiento de las asignaturas básicas que se instruyen en los primeros años de la carrera, ya que estas son la base para conocer e identificar, como es en este caso, las características tanto morfológicas como fisiológicas en condiciones normales de los tejidos o grupos celulares, así como las posibles alteraciones o trastornos que se podrían originar por la alteración de estas condiciones.

La célula de Langerhans tiene un papel importante en la detección de los antígenos o agentes extraños que provienen de manera externa en las mucosas y la piel. La acción que esta brinda como presentadora de antígeno es primordial para iniciar la respuesta inmunitaria específica.

Sin embargo, en ocasiones pueden alterarse tanto su función como la producción de estas células, a manera que podrían desencadenarse enfermedades de estas mismas, como son el caso de la Histiocitosis X, Sarcoma de las células de Langerhans o Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva.

Se recomienda la detección oportuna de cualquier signo de alteración o factor de riesgo de este tipo de células para prever la aparición de alteraciones que podrían perjudicar la calidad de vida de los individuos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robinson, R. *Head and Neck Pathology Atlas for Histologic and Cytologic Diagnosis*. 1ª ed. USA: Wolters Kluwer Lippincott & Williams y Wilkins, 2016. Pp. 327-328
2. Rosai, J., y Ackerman, L. *Patología Quirúrgica Volumen II*. 10ª ed. Venezuela: Amolca, 2013. Pp. 1803-1805, 1850-1851
3. Thompson, L. *Patología de Cabeza y Cuello*. 2ª ed. Colombia: Amolca, 2014. Pp. 462-468
4. Arzu, E., Yelda, K., Elif, S., Kuray, G., Sangal, S., y Sergulen, D., (2013), Oral Manifestations May Be the First Sign of Langerhans Cell Histiocytosis, *Oral Health Prevention Dental*, 11 (1), 57-59
5. Marx, R., y Stern, D. *Oral and Maxillofacial Pathology A Rationale for Diagnosis and Treatment Volumen II*. 2ª ed. Illinois, USA: Quintessence Books, 2012. Pp. 922-925, 945
6. Sarmiento, L., y Peña, S., (2002), La Célula de Langerhans, *Revista Biomédica*, 22, 462-465
7. Ponce, S. *Histología Básica: Fundamentos de Biología Celular y del Desarrollo Humano*. 1ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2015. Pp. 156-161
8. Gartner, L., y Hiatt, J. *Histología Básica*. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain, 2011. Pp. 68, 183, 204-208
9. Ham, A. *Tratado de Histología*. 6ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1975. Pp. 571
10. Ross, M., y Pawlina, W. *Histología Texto y Atlas a color con Biología Celular y Molecular*. 6ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2013. Pp. 499-501

11. Stevens, A., y Steven, J. *Texto y Atlas de Histología*. 1ª ed. Madrid. España: Mosby/Doyma Libros, 1993. Pp. 85,93
12. Fawcett, D. *Tratado de Histología*, 2ª ed. Madrid, España: Interamericana Mc Graw Hill, 1992. Pp. 397-398
13. Geneser, F., Bruel, A., Christensen, E., Tranum-Jensen, J., y Quartrup, K. *Histología*. 4ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2014. Pp. 89
14. Gómez de Ferraris, M. *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 2ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2009. Pp. 124-125
15. Mora, N., y Rosales, C., (2009), Funciones de Receptores FC en Mecanismos de Defensa y Regulación Inmunológica, *Revista de Investigación Clínica*, 61 (4), 313-326
16. Begoña, M., Sureda, M., y Rebollo, J., (2012), Células Dendríticas I, aspectos básicos de su biología y funciones, *Inmunología*, 31 (1), 21-30
17. Sapp, P., Eversole, L., y Wisocki, G. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*, 2ª ed. Madrid, España: Harcourt Brace, 2005. Pp. 115-117
18. Neville, B., Damm, D., Allen, C., y Bouquot, J. *Oral & Maxillofacial Pathology*, 2ª ed. USA: W.B. Saunder Company, 2002. Pp. 513-515
19. Fletcher, C. *Diagnóstico Histopatológico de Tumores Volumen II*, 4ª ed. Caracas, Venezuela: Amolca, 2016. Pp. 1922
20. Regezi, J., Sciubba, J., y Jordan, R. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*, 7ª ed. USA: Elsevier, 2017. Pp. 303-305
21. <http://www.s9.com/Biography/langerhans-paul>
22. [http://www.cosmetologas.com/data/img\\_cont/fk\\_editor/image/piel\\_estratos\\_corneos\\_01.jpg](http://www.cosmetologas.com/data/img_cont/fk_editor/image/piel_estratos_corneos_01.jpg)

23. <http://www.inmunoterapia.org/elaboran-vacunas-con-celulas-dendriticas-para-frenar-canceres-como-el-de-prostata-metastatico>
24. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000400013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000400013)
25. <http://www.actasdermo.org/es/celulas-langerhans-cd1a-epidermis-peritumoral/articulo/S000173100972283>