



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HISTIOCITOSIS DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ABIGAIL MORALES GÓMEZ

TUTORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

ASESORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



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:

Por ser mi fuerza y mi motor para seguir adelante quiero que sepan que este momento y este logro también es de ustedes:

Mamá gracias por ser esa gran mujer que siempre ha luchado por sus ideales, por tus horas de esfuerzo, dedicación, cariño, comprensión, desvelos, amor y apoyo que siempre has tenido para conmigo por ser mi angelito sin ti nada sería lo mismo gracias por estar conmigo en los momentos difíciles y enseñarme a ser la mujer que hoy soy, te quiero.

Papá tu eres mi mayor ejemplo siempre he admirado tu fortaleza y entereza que le pones a la vida me siento muy orgullosa de ser tu hija gracias por estar conmigo por enseñarme a perseguir mis metas y a nunca darme por vencida por cuidarme y quererme, por mostrarme que todo es posible siempre que lo desee, te quiero.

Azael: Hermanito te quiero gracias por existir por estar conmigo, por cuidarme y quererme por tu apoyo y por todas las cosas que me has enseñado

Bruno: Gracias por estar a mi lado por llenar mi vida de alegría, sonrisas, y momentos increíbles, gracias por todo tu apoyo, tu amor y cariño por ser parte de mi vida te amo.

Mishell amiga gracias por recorrer este sueño a mi lado el cual hoy vemos realizarse, por dejarme aprender de ti por toda tu ayuda, comprensión, cariño y por ser otro angelito en mi vida al estar conmigo en momentos difíciles nada sería lo mismo sin ti gracias por brindarme la valiosa oportunidad de llamarte amiga siempre cuenta conmigo colega te quiero mucho nena.

A mis amigas Rocio, Nancy, Lilia por su apoyo para mi formación profesional por ser mis pacientes pero sobre todo por su amistad y tener la fortuna de conocerlas, las adoro.

A todas las personas que a lo largo de mi vida me han dado su cariño, apoyo y han hecho de mí una mejor persona.

Esp. Rosa Isela Lupercio Luna No tengo palabras suficientes para agradecer el apoyo, dedicación, tiempo y constancia que me brindó para la realización de este trabajo, por ser mi maestra y dejarme aprender de usted quiero que sepa que la admiro y aprecio mucho es usted una excelente doctora.



Esp. Luz del Carmen González García Por el trabajo realizado como coordinadora de este seminario por su dedicación y apoyo durante el mismo así como por el apoyo y ayuda para la realización de este trabajo muchas gracias.

Esp. Carlos H. Alayola Doctor gracias primero por la atención que me brindó como su paciente, es usted un excelente ortodoncista, además gracias por las facilidades y el apoyo para la realización de esta tesina.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Gracias por todas las oportunidades de aprendizaje que me has brindado por todas las personas que he conocido a lo largo de mi paso por tus aulas, por mi formación profesional y por el privilegio de ser universitaria.

“Por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE

➤ INTRODUCCIÓN	5
➤ Capítulo 1 Definición	6
➤ Capítulo 2 Antecedentes históricos	8
➤ Capítulo 3 Generalidades	12
3.1 Histiocito	13
3.2 Histiocitosis	14
3.3 Célula de Langerhans	15
➤ Capítulo 4 Etiología	23
➤ Capítulo 5 Prevalencia e incidencia	27
➤ Capítulo 6 Cuadro clínico	32
6.1 Granuloma eosinófilo	33
6.2 Enfermedad de Hand-Schüller-Christian	46
6.3 Enfermedad de Letterer-Siwe	50
➤ Capítulo 7 Auxiliares de Diagnóstico	54
7.1 Biopsia	55
7.2 Características histopatológicas	55
7.3 Inmunohistoquímica	57
7.4 Microscopia electrónica de transferencia	58
7.5 Evaluación recomendada después del diagnóstico de HCL	58
➤ Capítulo 8 Diagnósticos diferenciales	60
8.1 Tejidos blandos	61
8.1.1 Xantoma Juvenil	61
8.1.2 Xantoma diseminado	61
8.2 Tejidos duros	62
8.2.1 Osteomielitis	62
8.2.2 Enfermedad de Peaget	63
8.2.3 Papillon Lefevré	63
8.2.4 Mieloma múltiple	64
➤ Capítulo 9 Presentación de caso clínico	65
➤ Capítulo 10 Tratamiento	70
➤ Capítulo 11 Pronóstico	74
➤ CONCLUSIONES	77
➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS y HEMEROGRÁFICAS	79

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de las células de Langerhans es una alteración que se caracteriza por una proliferación celular anormal, que afecta a diferentes tejidos, e involucra un espectro de manifestaciones clínicas desde una forma benigna y localizada hasta un espectro de comportamiento incierto, se ha descrito desde inicios del siglo XX y desde entonces se han empleado diferentes tipos de tratamientos.

El motivo de esta investigación es porque, durante mi formación profesional no estudié a fondo la Histiocitosis de las células de Langerhans y además, me resultó interesante estudiarla, aún cuando la enfermedad es poco conocida y de la cual se tenga poca información en México.

Por otra parte, desconocía cual era la etiopatogenia y mucho menos tenía conocimientos sobre las características clínicas que se manifiestan a nivel de cavidad bucal y su manejo odontológico, lo más importante es que las manifestaciones bucales pueden ser las primeras en manifestarse y por lo cual se puede ofrecer un diagnóstico oportuno.

Tampoco sabía si presentaba algún patrón de herencia, si contaba con características patognomónicas que pudieran ayudar al diagnóstico, además el pronóstico de la enfermedad o de qué manera repercute a de manera sistémica. Además me pareció importante como interviene el odontólogo en el tratamiento y manejo bucal en un paciente con Histiocitosis de las células de Langerhans.

En esta revisión bibliográfica y hemerográfica encontrará la etiopatogenia, auxiliares de diagnóstico, propuestas de tratamientos y pronósticos del espectro de enfermedades de la Histiocitosis de células de Langerhans. También se destaca la participación y conducta odontológica.

CAPÍTULO 1

DEFINICIÓN

1. DEFINICIÓN

La Histiocitosis de las células de Langerhans (HCL) es una rara enfermedad con un inusual desorden de proliferación de las células de Langerhans y células presentadoras de antígeno de la línea de células dendríticas. La presentación clínica revela masas patológicas o granulomatosis con destrucción de los tejidos circundantes. Louis Lichtenstein (1953) agrupó el Granuloma Eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schüller Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe bajo el nombre de “Histiocitosis X” el cual en nuestros días ha sido reemplazado por HCL. ¹

El término histiocitosis X engloba varios trastornos proliferativos de un tipo de célula dendrítica denominada célula de Langerhans, caracterizada por una proliferación de estas células, localizándose con cúmulos en piel, hueso, pulmón y otros órganos. Estas enfermedades son consideradas de la infancia; sin embargo se pueden llegar a presentar en personas adultas.

La HCL se presenta adoptando varias entidades clínico-patológicas como son: La enfermedad de Letterer-Siwe que es la forma aguda diseminada, enfermedad de Hand-Schüller-Christian es la forma crónica difusa y el Granuloma Eosinófilo el cual es la forma crónica localizada. Éstas presentan una variabilidad de signos y síntomas, desde una forma completamente benigna como es el Granuloma Eosinófilo hasta la máxima expresión de la enfermedad y de peor pronóstico que es la enfermedad de Letterer-Siwe.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La enfermedad de Letterer-Siwe, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y el Granuloma Eosinófilo fueron descritos a principios del siglo XX.²

La enfermedad de Hand- Schüller- Christian proviene del reporte de casos de niños que presentaban exoftalmos, poliuria, polidipsia así como defectos óseos; en el año de 1892 fue descrita por Hand, en 1915 por Schuller y Christian, en 1919 inicialmente se le atribuyó a la tuberculosis.³

La enfermedad de Letterer-Siwe fue descrita inicialmente en 1924 por Letterer y posteriormente en 1933 por Siwe como un desorden del sistema reticuloendotelial en dos niños.³

El Granuloma eosinófilo de hueso fue descrito por primera vez en 1930 por Mignon como una lesión ósea de tipo granulomatoso en un adolescente de sexo masculino.³

Farber en 1941 es el primero en realizar la proposición de que la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schuller-Christian y el Granuloma eosinófilo son parte del mismo proceso patológico con variaciones en la severidad así como el sitio de afección.³

En 1953 Lichtenstein sugirió que estas tres entidades formaban parte del espectro de una misma enfermedad y la denominó Histiocitosis X, debido a que la naturaleza específica de los histiocitos involucrados era desconocida.²

Christie y cols. en 1954 describieron la enfermedad de Letterer-Siwe en dos hermanos que nunca tuvieron contacto, con lo que se descarta una hipótesis infecciosa.⁴

En la década de 1960 la HCL se pensaba que era una enfermedad maligna y un enfoque de terapia citotóxica era la consecuencia lógica.⁵
6

Birbeck y cols. en 1961 encontraron que las células de Langerhans muestran una singular morfología muy semejante a un grano de café y con el empleo de microscopio electrónico identificó unos gránulos, a los que le puso su nombre y en la actualidad es una característica peculiar de identificación . (Fig. 9) ⁴

Entre los años 1960 y 1970 se llevaron a cabo algunos estudios multi-institucionales que contribuyeron significativamente a una mejor descripción de las manifestaciones de la enfermedad, así como de la historia natural de la enfermedad, propuestas de tratamientos, repercutiendo en la mejora del pronóstico global. ⁵

En 1973, Nezelof y cols. reportaron que las lesiones de histiocitosis X se debían a una proliferación de células histiocíticas del tipo de células de Langerhans. El nombre de la enfermedad fue entonces cambiado a HCL.²

Para la década de 1980 uno de los más grandes ensayos clínico cooperativos de la HCL fueron los de la AIEOP Italiana (Asociación Oncológica Pediátrica de Hematología) y la DAL-HX (Asociación Alemana para la Leucemia y su tratamiento en la infancia) ambos con el objetivo de emplear quimioterapia sistémica en los casos de la enfermedad diseminada mostrando un rápido mejoramiento, con una

sobrevida después de establecido el diagnóstico del 8 y 9% respectivamente.⁵

A finales de 1980, la HCL fue aceptada como una proliferación en lugar de una enfermedad maligna, y como resultado los financiamientos para ensayos clínicos se volvieron difíciles.⁵

En 1987 los médicos y científicos interesados en la HCL y otros trastornos formaron la Sociedad de Histiocitosis, la cual es una organización científica que a nivel internacional tiene el objetivo de promover, facilitar y llevar a cabo la investigación clínica y biológica en esta área.⁵

Además confeccionó una clasificación para estas enfermedades la cual se encuentra actualmente en uso: Clase I HCL, Clase II Histiocitosis de fagocitos mononucleares y Clase III Histiocitosis malignas.⁷

Egeler y D'Angio en 1995 presentaron una clasificación para los síndromes de histiocitosis en los niños: Clase I HCL, Clase II la histiocitosis de macrófagos mononucleares distintos de las células de Langerhans, incluyendo linfocitosis hemofagocítica familiar y Clase III trastornos malignos histiocíticos, incluyendo al linfoma histiocítico.⁴

En 1999 Arico y cols. realizó un estudio para examinar el posible carácter familiar de la enfermedad.⁴

Kaltsas y cols. en el año 2000 evaluaron la frecuencia y progresión de la HCL relacionada con la disfunción anterior de la hipófisis.⁴

Coury y cols. (2008) propuso que IL17A tiene un papel importante en la gravedad de la HCL y puede ser una diana terapéutica para la enfermedad.⁴

CAPÍTULO 3

GENERALIDADES

3. GENERALIDADES

3.1 HISTIOCITO

Son un tipo de células fagocitarias que se encuentran por todo el tejido conjuntivo del cuerpo; también se les llama macrófagos.⁸

Se originan de la diferenciación terminal de los monocitos que emigran de la sangre. Los monocitos tienen un origen medular, siendo el elemento más joven el monoblasto. Esta célula origina el promonocito, reconocible en la médula ósea, que en su paso hemoperiférico se transforma en monocito y finalmente migra a los tejidos originando los histiocitos y macrófagos.

En estado no estimulado pueden ser células fusiformes o estrelladas adheridas a las fibras de colágeno. Al pasar a los tejidos y una vez en éstos, pueden adoptar diversos aspectos morfológicos ya que se diferencian para llevar a cabo funciones especializadas.

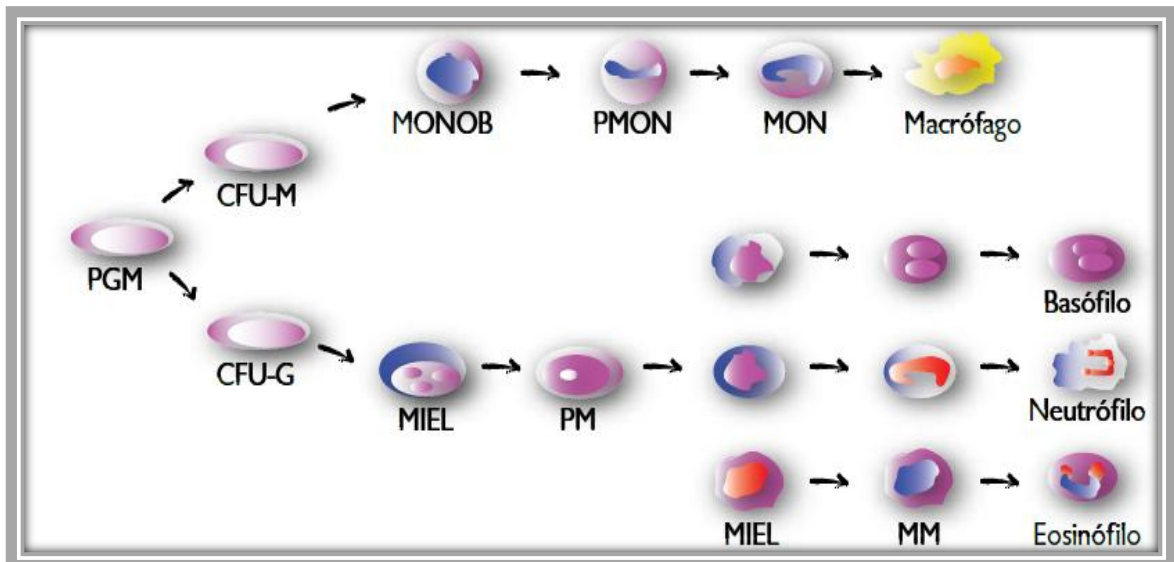


Fig. 1 Serie monocítica⁹

Estas células pueden formar una población de células especialmente adaptadas para la fagocitosis (histiocitos). Participan en el mantenimiento normal del tejido conjuntivo mediante la ingestión de células muertas, restos celulares y cualquier tipo de material extraño en forma de partículas. También sintetizan y liberan diferentes moléculas de señalización conocidas de forma colectiva como citoquinas.

Los macrófagos tienen también la función esencial de iniciar la respuesta inmunitaria del organismo.



Fig. 2 Dos macrófagos fagocitando bacterias E-coli (en rojo) microscopio electrónico de barrido¹⁰

3.2 HISTIOCITOSIS

El término histiocitosis engloba varios trastornos proliferativos de las células dendríticas o macrófagos en distintos tejidos.¹¹

No es en realidad un nombre muy apropiado, puesto que *histo* es la partícula etimológica que significa tejido. Histiocito, significa, célula del tejido. Esa descripción es cierta, no obstante para toda célula que forma parte de un tejido, y no es exclusiva a los macrófagos.

Algunos casos como los linfomas de tipo histiocíticos son claramente malignos, mientras que otros como la proliferación reactiva de macrófagos en los ganglios linfáticos son claramente benignos.

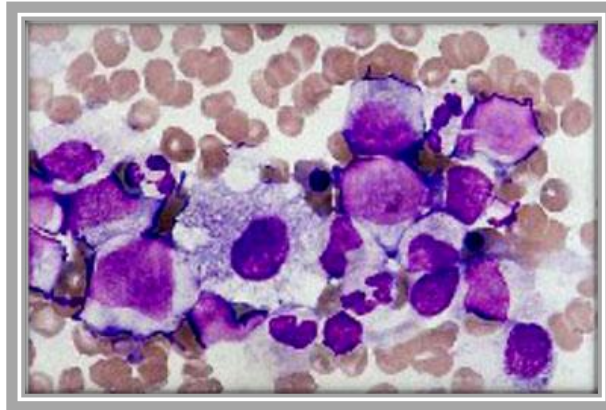


Fig. 3 Médula ósea se observan histiocitos de carácter maligno¹²

3.3 CÉLULA DE LANGERHANS

Este grupo de células se encuentran dispersas en la totalidad de la epidermis, donde en condiciones normales representan 2 a 4% de la población de las células epidérmicas.³

Fueron descritas por primera vez por Paul Langerhans en 1868 (Fig. 4).⁶ Las células de Langerhans, también llamadas células dendríticas son células presentadoras de antígeno que forman parte de las defensas cutáneas y por lo consiguiente del organismo. Se localizan con mayor frecuencia sobre todo en el estrato espinoso. (Fig. 5 y 6)



Fig. 4 Paul Langerhans (1847-1888).¹³

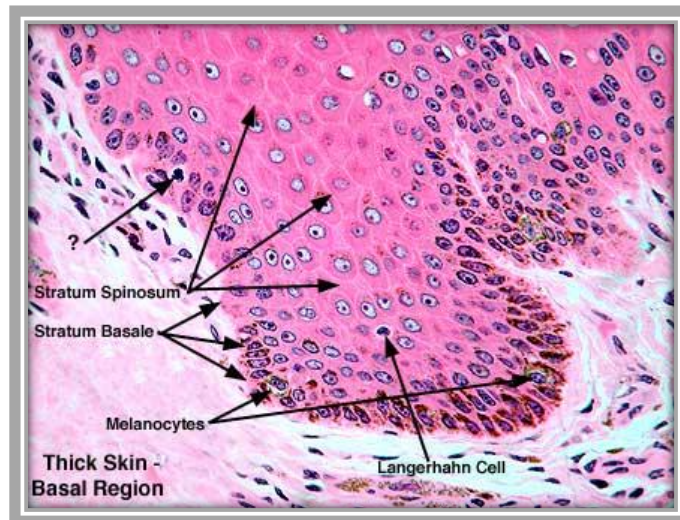


Fig. 5 célula de Langerhans¹⁴

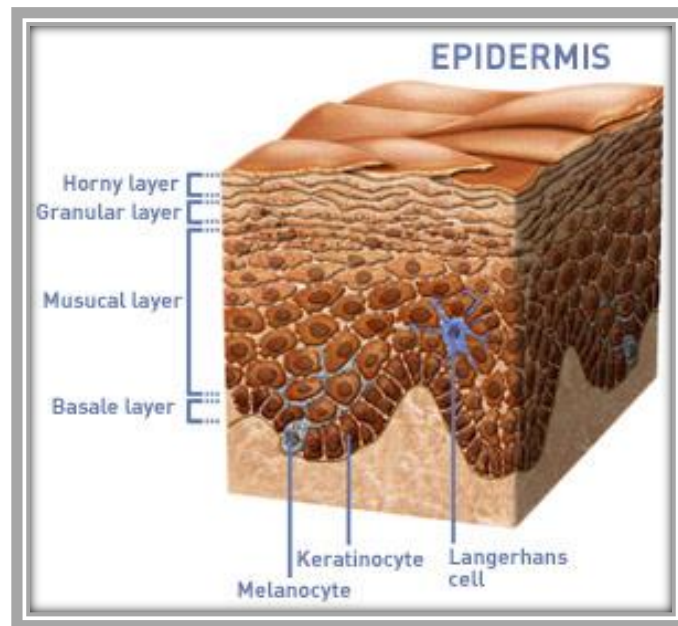


Fig. 6 Estratos de la Epidermis¹⁵

En la microscopía óptica las células de Langerhans presentan un núcleo denso en forma oval o “en grano de café”¹⁶, citoplasma pálido y prolongaciones delgadas largas que irradian desde el cuerpo celular a los espacios intercelulares entre los queratinocitos adyacentes (Fig. 7), por lo que las células de Langerhans forman un reticulado regular y casi totalmente cerrado a través de la epidermis.

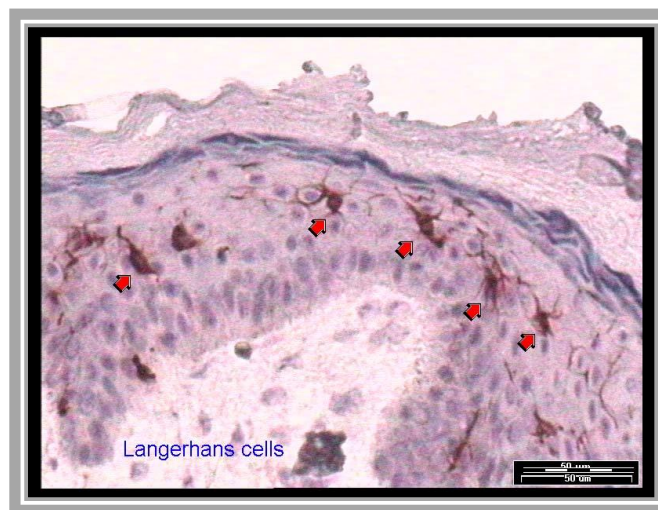


Fig. 7 Microscopía óptica¹⁷

Además de la epidermis se les puede hallar en la dermis y en otros epitelios planos estratificados como el de la cavidad bucal, el esófago y la vagina (excepto la córnea).

Las micrografías electrónicas revelan que el núcleo es polimorfo; el citoplasma, permeable a los electrones, aloja unas cuantas mitocondrias, carece de filamentos intermedios pero contienen lisosomas, cuerpos multivesiculares y pequeñas vesículas. (Fig. 8)

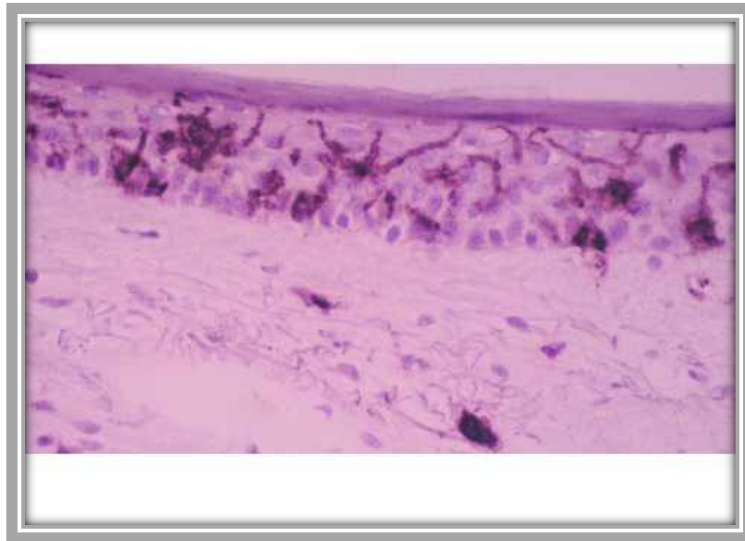


Fig. 8 Micrografía electrónica¹⁸

El rasgo ultraestructural más característico es la presencia de los gránulos de Birbeck, con forma de bastones limitados por membrana, que en corte semejan paletas de ping-pong o una raqueta.¹⁶ Se desconoce la función de estos gránulos, pero se postula que se forman como resultado de la endocitosis por clatrina.(Fig. 9)

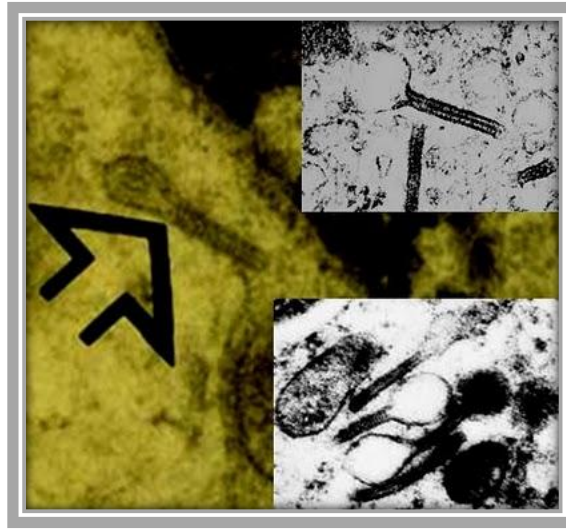


Fig. 9 Gránulos de Birbeck (micrografía electrónica) ¹⁹

3.3.1 ORIGEN

En algún tiempo se pensó que se derivaban de las células de la cresta neural, sin embargo este tipo de células al igual que los macrófagos se desarrollan de precursores derivados de la médula ósea (célula madre pluripotencial) (Fig. 10) y son parte del sistema fagocítico mononuclear.²⁰

Debido a que su mitosis se encuentra restringida éstas son reemplazadas de manera continua por células precursoras que salen del torrente sanguíneo para ingresar a la epidermis y diferenciarse en células de Langerhans. Representan una población muy dinámica y en promedio permanecen en la epidermis unas tres semanas.

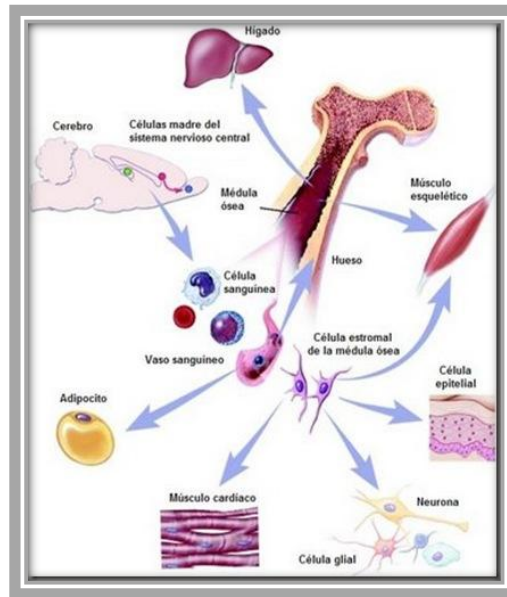


Fig. 10 Médula Ósea²¹

3.3.2 FUNCIÓN

Estas células participan en funciones inmunitarias, ya que se ha demostrado que tienen capacidad para captar antígenos extraños que ingresan por la epidermis, para presentarlos y tratarlos a los linfocitos T con lo cual se desencadena la respuesta inmunológica.⁶

Esta reacción se puede llegar a presentar desde la epidermis debido a que en ella siempre existe una pequeña cantidad de linfocitos T; sin embargo frecuentemente las células de Langerhans al captar el antígeno abandona la epidermis para llegar a los ganglios linfáticos regionales.

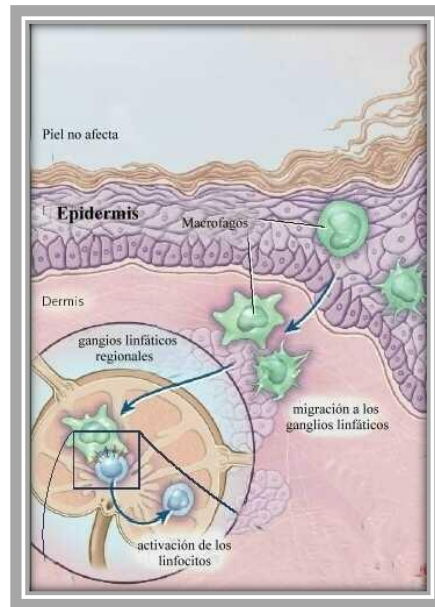


Fig. 11 Migración a los ganglios linfáticos²²

Durante este proceso de migración las células de Langerhans se transforman primero en células veladas de las vías linfáticas y posteriormente al llegar al ganglio linfático pasan a ser células interdigitantes en este lugar es donde presentan el antígeno al linfocito T. (Fig. 11) Poseen receptores de superficie celular Fc (anticuerpo) y C3 (complemento) entre otros receptores, procesan y fagocitan antígenos extraños, por tanto son células presentadoras de antígeno.²³ (Fig. 12)

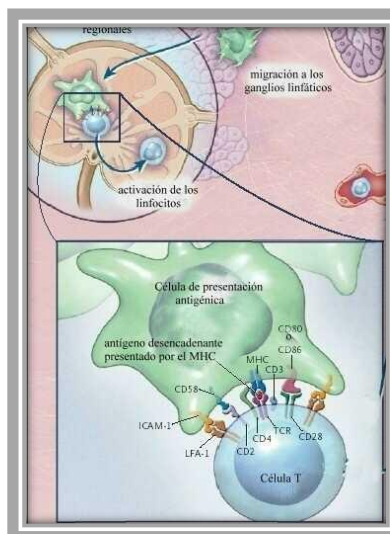


Fig. 12 Presentación del antígeno a la célula T²²

Los queratinocitos producen ciertas citoquinas que pueden inhabilitar la función normal de las células de Langerhans. La luz ultravioleta reduce su función de célula presentadora de antígeno y puede ser un factor primario en el desarrollo de cáncer de piel.³ (Fig. 13)

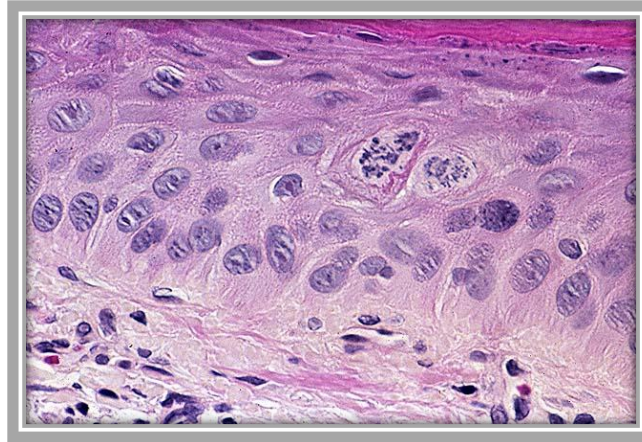


Fig. 13 Queratinocitos del estrato escamoso atípicos²⁴

CAPÍTULO 4

ETIOLOGÍA

4. ETIOLOGÍA

La causa de la HCL sigue siendo desconocida. Las dos hipótesis más populares y hasta cierto punto, mutuamente excluyentes son la proliferación clonal de las células dendríticas y por otro lado un desorden en la regulación del sistema inmune presentando una anomalía entre células presentadoras de antígeno y linfocitos.^{5 25}

Debido a esto, fue que en algún tiempo se le nombró como Histiocitosis “X” con la cual se denotaba su oscuro origen. Sin embargo ese nombre actualmente ya no es utilizado.

Se han abandonado las teorías que asociaban a la HCL con agentes infecciosos, trastornos metabólicos de los lípidos y traumatismos locales. Un origen inflamatorio también se sospecha debido a las características microscópicas y la evolución clínica de la enfermedad.

La presencia de células con características muy similares a las células de Langerhans (gránulos de Birbeck)¹⁹(Fig. 9) es lo que fundamenta que existe una proliferación anormal de esta línea de células.

En cuanto a la proliferación clonal de estas células de Langerhans, lo que no es claro aún es si la respuesta celular representa un fenómeno reactivo o neoplásico.²⁶ También permanece dudosa la causa que desencadena la proliferación de las mismas.

A continuación se enlistan argumentos a favor de que la HCL sea un fenómeno neoplásico:²

Derivación de la médula ósea de las células de HCL.²⁷

- Expansión clonal de las células de HCL pero no de las células T lesionales .

Demostración de anomalías citogenéticas.²⁸

- Hallazgo de casos familiares. ^{28 29}

Incidencia más alta que la esperada de neoplasias en pacientes con HCL.

- La efectividad clínica de algunos medicamentos micóticos.

Los argumentos a favor de un fenómeno reactivo son:²

La presencia de proliferación clonal no siempre sugiere malignidad.³⁰

- Las células de HCL son altamente diferenciadas.

Escasez de figuras mitóticas.

- Los casos familiares son extraordinariamente raros.²⁹

La alta probabilidad de supervivencia , particularmente en pacientes mayores de dos años de edad en el momento del diagnóstico y sin disfunción orgánica .

- Casos raros de remisiones espontáneas.

Ausencia de aneuploidia en las lesiones de HCL en la citometría de flujo.²⁸

- Organización histológica de aspecto granulomatoso.

Se llegó a sugerir también una etiología de tipo viral; sin embargo al realizar análisis en muestras de HCL con hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se encontró presencia de adenovirus, citomegalovirus, herpesvirus, parvovirus así como tampoco del virus de la inmunodeficiencia humana.

Se ha demostrado que las células de HCL son frenadas en un estado de inmadurez y de activación parcial; además de presentar alteraciones en la regulación de la división celular.

En cuanto a la interacción aberrante que tiene con las células T se debe a las siguientes causas: ²

Elevada expresión de moléculas coestimuladoras

- Alta producción de citocinas, que incluyen GM-CSF (factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos) moléculas proinflamatorias como la interleucina 1 α e interferon α (IL) (INF) ⁹ ,, moléculas antiinflamatorias y varias quimioquinas.²⁸

Expresión moderada de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II), lo cuál puede alterar su función de presentación antigénica.

Ahora respecto a la disfunción en el sistema inmune podría tratarse de una reacción de hipersensibilidad a un antígeno desconocido con lo cual se estimularía el sistema de histiocitos-macrófagos y por consiguiente la acumulación de las células de Langerhans en diferentes sitios.³¹ Se observa también una deficiencia de linfocitos T con un incremento de las células con receptores CD4/CD8 esto ocasiona incertidumbre respecto a si la célula de Langerhans que prolifera es normal o anormal.

CAPÍTULO 5

PREVALENCIA E INCIDENCIA

5. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La HCL es una enfermedad poco frecuente y la incidencia anual estimada va de 0.5 a 5.4 casos por millón.^{5 27 32} Su distribución es mundial y es considerada una enfermedad de la infancia;(Fig. 14) sin embargo puede llegar a presentarse en cualquier edad, desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. (Fig. 15) La incidencia relativa de la enfermedad aún no es bien conocida, en parte por la heterogenia de sus manifestaciones clínicas.³¹

En la edad adulta se estima que la incidencia de la HCL es de 2.1 casos por millón de habitantes, mientras que en los niños se menciona que se pueden llegar a presentar de 2-10 casos por millón pero refiere que estas cifras pueden subestimar la incidencia real de la enfermedad.⁶ Por tanto la incidencia en la edad adulta representa un tercio menor en comparación con la que se presenta durante la infancia.³³ El pico de incidencia se encuentra entre el primer y tercer año de vida.^{2 27}

Por tanto la mayor parte de los diagnósticos de la enfermedad se llegan a realizar desde que los niños son recién nacidos hasta una edad de 15 años.



Fig. 14 Presentación usual de HCL con escama fina que afecta el cuero cabelludo de un lactante.³⁴



Fig. 15 Lesión papuloescamosa en el cuero cabelludo de un hombre de 27 años diagnosticado con HCL.³⁵

Raramente la HCL afecta a los adultos en edades entre los 30 y 50 años; generalmente el pronóstico es poco favorable en este grupo de edades.³⁶

Se presenta preferentemente en el sexo masculino con una relación de 2:1 o de 4.6: 1 en comparación con el sexo femenino.³⁷ Esto se refleja en que del 60-70% de los casos son hombres. Sin embargo en la edad adulta existe una ligera predisposición por el sexo femenino.²

No se le ha asociado con ninguna raza en particular; sin embargo se menciona una mayor presencia en personas caucásicas o descendientes de la parte norte de Europa.^{1 31} La enfermedad raramente se ha llegado a describir en pacientes de descendencia Africana.³⁸

Por otro lado aunque existen reportes sobre la HCL en gemelos o hermanos existe muy poca evidencia que soporte un componente genético para la presencia de la misma.²⁹

La presentación más común es unifocal (60%) y el hueso es el tejido que en mayor proporción se afecta; esto se observa en el 90% de los casos. Se presenta en niños entre 5 y 15 años de edad.

Cualquier hueso puede llegar a verse involucrado sin embargo 50% de las lesiones ocurre en el cráneo, la médula espinal, pelvis, costillas y mandíbula.³⁹ (Fig. 16)

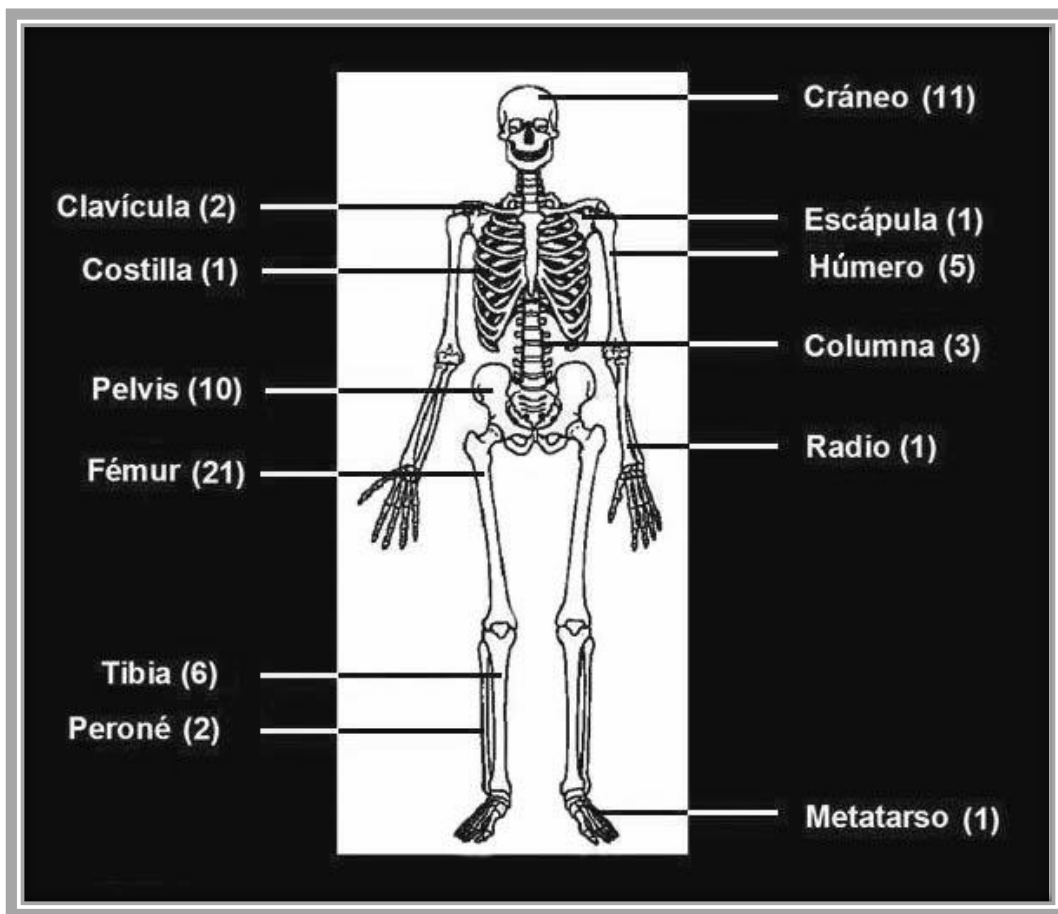


Fig. 16 Localización de las lesiones óseas de la HCL.³⁹

La HCL sistémica es más común en niños menores de dos años de edad. La forma multifocal puede llegar a afectar diversos órganos incluidos los huesos, la piel, el hígado, el bazo, el sistema hematopoyético, los pulmones y los ganglios linfáticos.

La siguiente tabla⁴⁰ muestra una comparación entre la incidencia, las recaídas y la tasa de mortalidad en base al sitio en el que se presenta la enfermedad:

	Hueso unifocal	Cutáneo únicamente	Pulmonar	Hueso Multifocal	Paciente Multisistémicos de bajo riesgo	Pacientes Multisistémicos de alto riesgo
Incidencia aproximada	28%-83%	En general 10% neonatos 33%-37%	En general 27% (96% son Adultos)	19%-28%	39%	11%
Supervivencia libre de enfermedad	95%	83%-88%	85%	91%	76%-83%	75%
Recaídas	10%	5%	3% presentaron progresión	76%	55%-61%	95%
Mortalidad	0.9%	2%	11%	3%	10%-24%	30%-83%

CAPÍTULO 6

CUADRO CLÍNICO

6. CUADRO CLÍNICO

6.1 GRANULOMA EOSINÓFILO

El Granuloma eosinófilo es la forma más común de la HCL así mismo representa la forma crónica localizada de esta enfermedad, en la cual se presenta una lesión unifocal (50-70%) o bien lesiones multifocales en hueso. Representa del 60 al 70% de todos los casos de HCL.⁴¹

También se le denomina Granuloma eosinófilo, monostótico o poliestótico, ocasionalmente presenta participación extraósea (mucosa, piel, el pulmón y el sistema reticuloendotelial), por otra parte la participación cutánea y la de otros órganos es poco frecuente.

Su curso en comparación con las otras dos formas clínicas de la HCL es más benigno incluso puede llegar a presentarse remisión espontánea.⁴² Afecta principalmente a niños en edades mayores (8 años o más) y adultos.^{43 44} Así mismo tiene predilección por el sexo masculino.

En cuanto a la presentación clínica en mucosa bucal suele ser la más frecuente y sus características clínicas son aumentos de volumen de base sésil, eritematosos de consistencia firme pero menor a la adyacente, bien delimitados y que en algunas ocasiones pueden ulcerarse y sangrar. (Fig. 17)



Fig. 17 Presentación clínica en mucosa bucal como consecuencia de la diseminación ósea⁴⁵

En Granuloma eosinófilo de piel aún no existe uniformidad en cuanto a la apariencia clínica de las lesiones⁴⁶, algunos autores mencionan que se observan como erupciones en forma de placas o nódulos ulcerados; y su disposición más frecuente es en las regiones axilares y en las mucosas anogenitales (Fig. 18) éstas últimas se han reportado en muy pocos casos³⁷



Fig. 18 Placa eritematosa y ulcerada bien delimitada en el área anal.³⁷

El Granuloma eosinófilo de hueso es generalmente autolimitado y se observa como un proceso de tipo granulomatoso y osteolítico. Se describe en la literatura casos de afectación bilateral.

La localización de las lesiones óseas se observan mayormente en el cráneo, mandíbula (Fig. 19), costillas y huesos largos, pero cualquier hueso se puede ver afectado, en menor proporción los huesos de las manos y los pies.⁴⁴



Fig. 19 Radiografía panorámica se observan lesiones osteolíticas de forma bilateral en forma de socavado con bordes no corticados en la mandíbula.⁴¹

La incidencia de lesiones bucales en la HCL es del 77%³¹ y afectan el maxilar, la mandíbula y la mucosa bucal esto último como consecuencia de la diseminación de la afectación ósea. (Fig. 17) Suele ser la primera manifestación de HCL y en algunos casos el único sitio afectado.

La mandíbula se ve afectada tres veces más que el maxilar, la mayoría de las lesiones se localizan en el área posterior de la mandíbula, causando dolor en la boca, sensibilidad dental, halitosis, mal sabor de boca, aumento de volumen, pérdida de dientes, cicatrización retardada después de realizar alguna extracción, complicándose con la creación

de fístulas orosinusales y en algunos casos fracturas patológicas.^{41 44}
(Fig. 20)

La mandíbula se ve afectada en el 30% de las personas adultas mientras que en los niños solo se presenta en el 10%.³

Las lesiones bucales se acompañan de otros síntomas tales como cefalalgia persistente y malestar esto puede representar un signo inicial y puede conducir al diagnóstico.

Aricó y Egeler⁴⁷ informaron que el aumento de volumen doloroso a menudo es la causa de consulta de los pacientes con Granuloma eosinófilo.

Si la localización es condilar provoca disfunción de la articulación temporomandibular (ATM) con lo que se presenta alteración de los movimientos mandibulares y la limitación en la apertura de la boca desviándose hacia el lado afectado también en algunos casos se observa asimetría facial como resultado de la expresión de la lesión.



Fig. 20 Lesiones ulcerosas en el maxilar y en la mandíbula con formación de fístulas.⁴⁴

El Granuloma eosinófilo suele caracterizarse por presentar un infiltrado celular que se localiza preferentemente en el hueso alveolar de los maxilares, el ligamento periodontal y la mucosa que rodea la lesión (la localización más frecuente es la encía, la lengua y el paladar). Suele existir en algunos casos implicación de los ganglios linfáticos lo cual refleja el grado de infiltración de la histiocitosis. En los niños se puede manifestar con erupción y exfoliación prematura de la dentición.

El piso de la boca, los senos maxilares, y la mucosa bucal representan cada uno menos del 10% de las lesiones.⁴⁸

En la HCL la apariencia radiográfica es de “**dientes flotando**” lo cual es típico de esta enfermedad, la destrucción ósea se extiende más allá de los límites originales del ligamento periodontal.^{2 39 49 50} (Fig. 21)

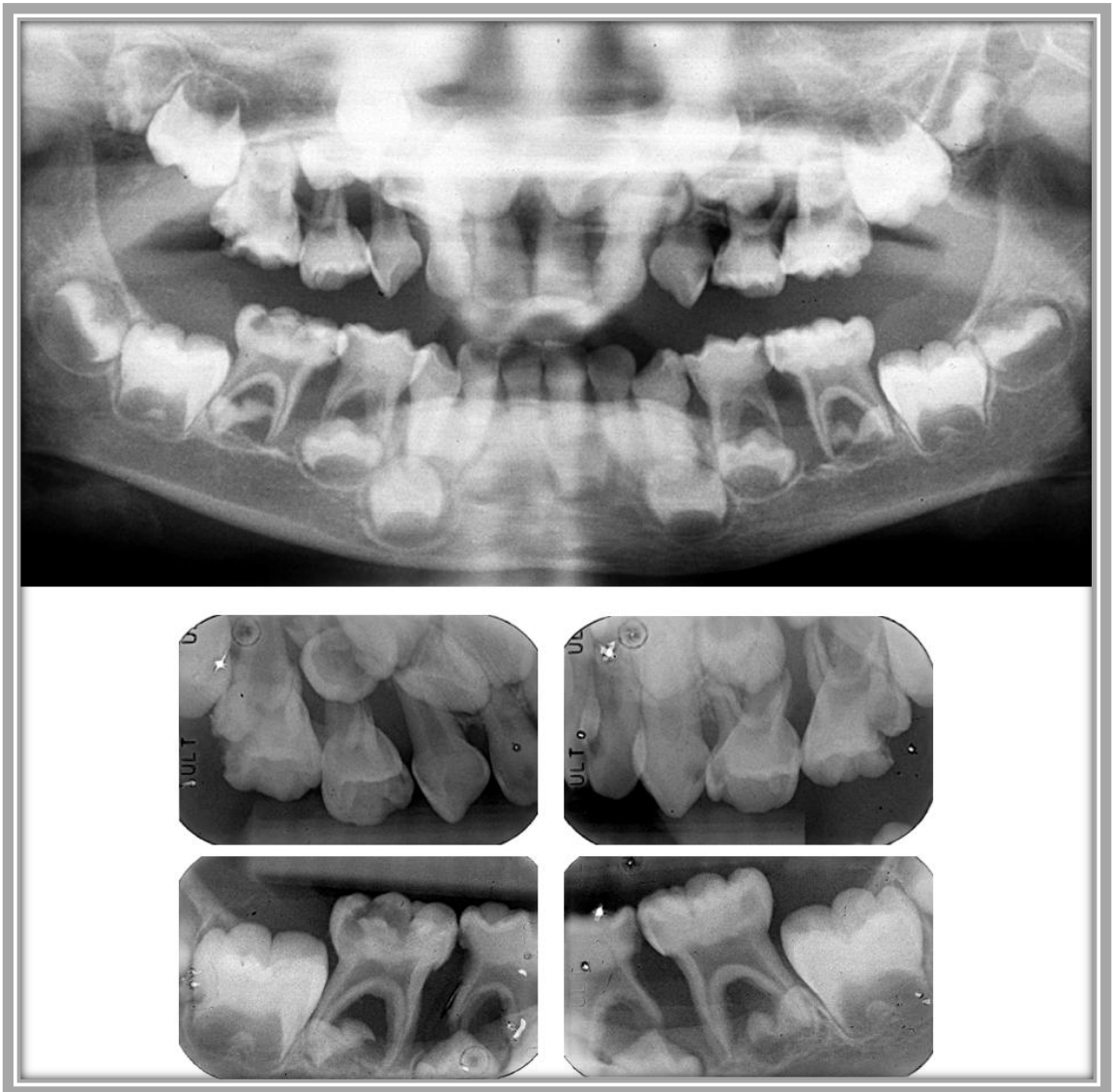
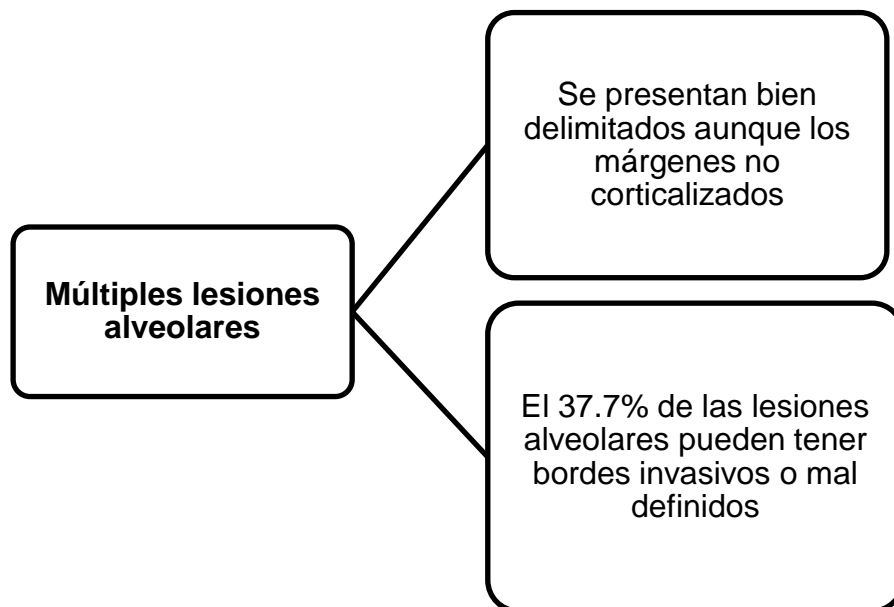
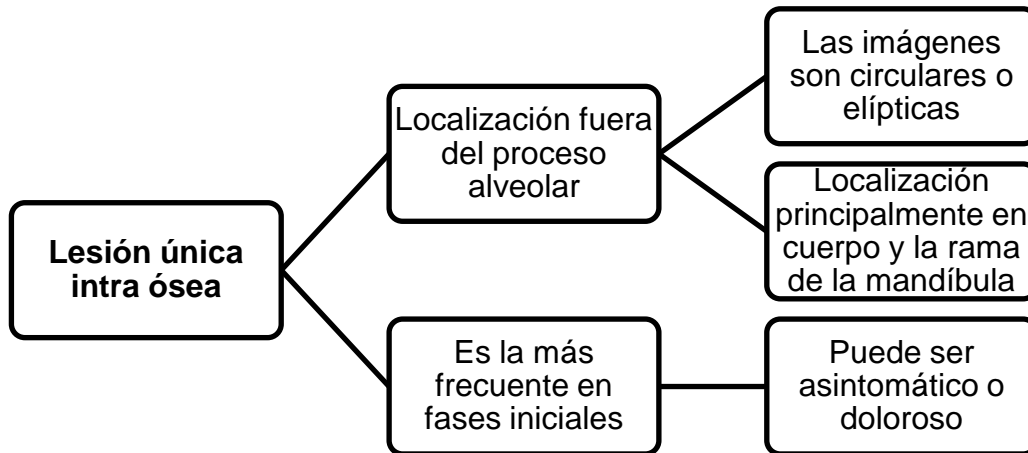
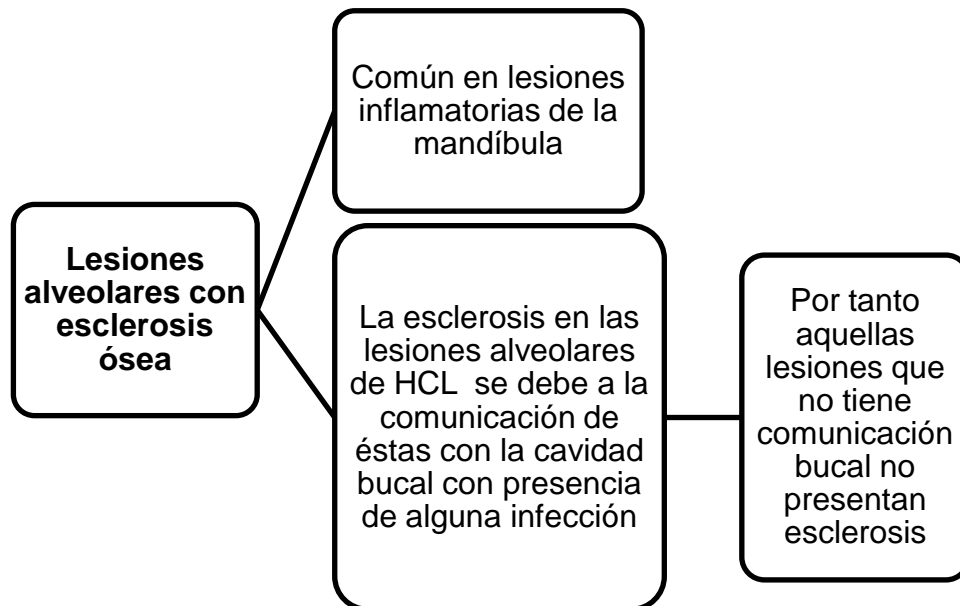
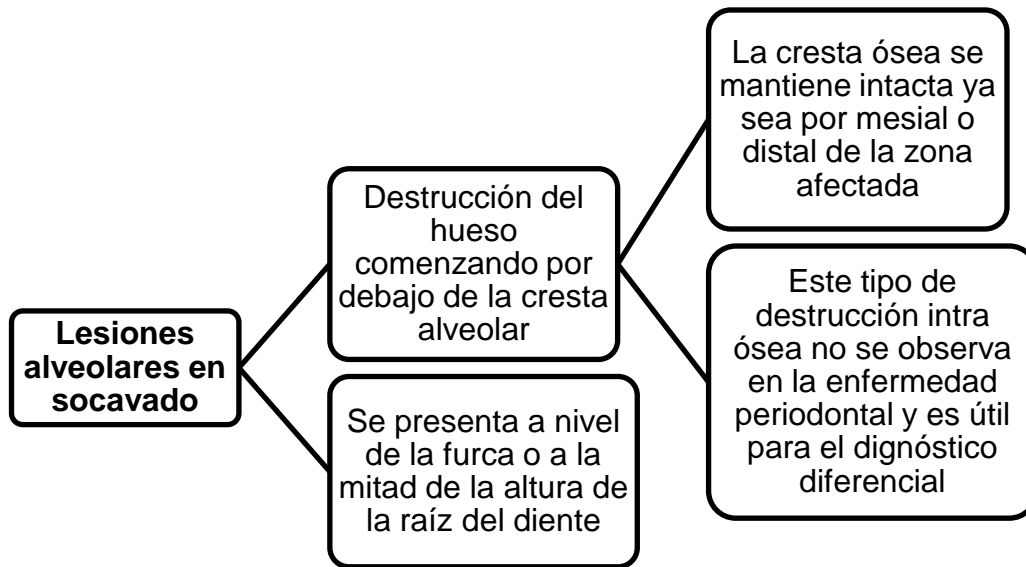


Fig. 21 Radiografías panorámicas y periapicales mostrando severa pérdida de hueso alveolar alrededor de los molares primarios dando la apariencia de **dientes flotantes**.⁵⁰

Los diferentes tipos de lesiones producidas por la HCL en el maxilar y la mandíbula se describen de acuerdo a sus características radiográficas a continuación se describen cada una de ellas:³¹





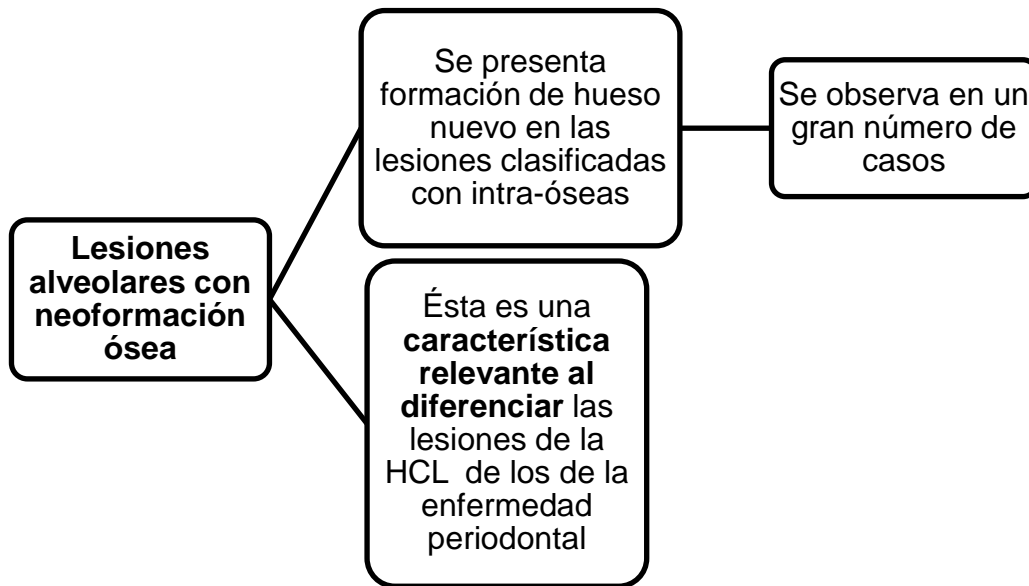


Fig. 22 Apariencia radiográfica de lesión de HCL en la mandíbula⁴⁸

La variedad en las características radiográficas provoca que el diagnóstico del Granuloma eosinófilo sea más difícil. (Fig. 22)

Cuando el tejido periodontal se ve afectado, las características clínicas se asemejan a los signos y síntomas de la enfermedad periodontal tales como sangrado gingival, recesión gingival, profundidad de bolsa periodontal, marcada destrucción del hueso alveolar, y movilidad dental.⁵⁰ (Fig. 23)

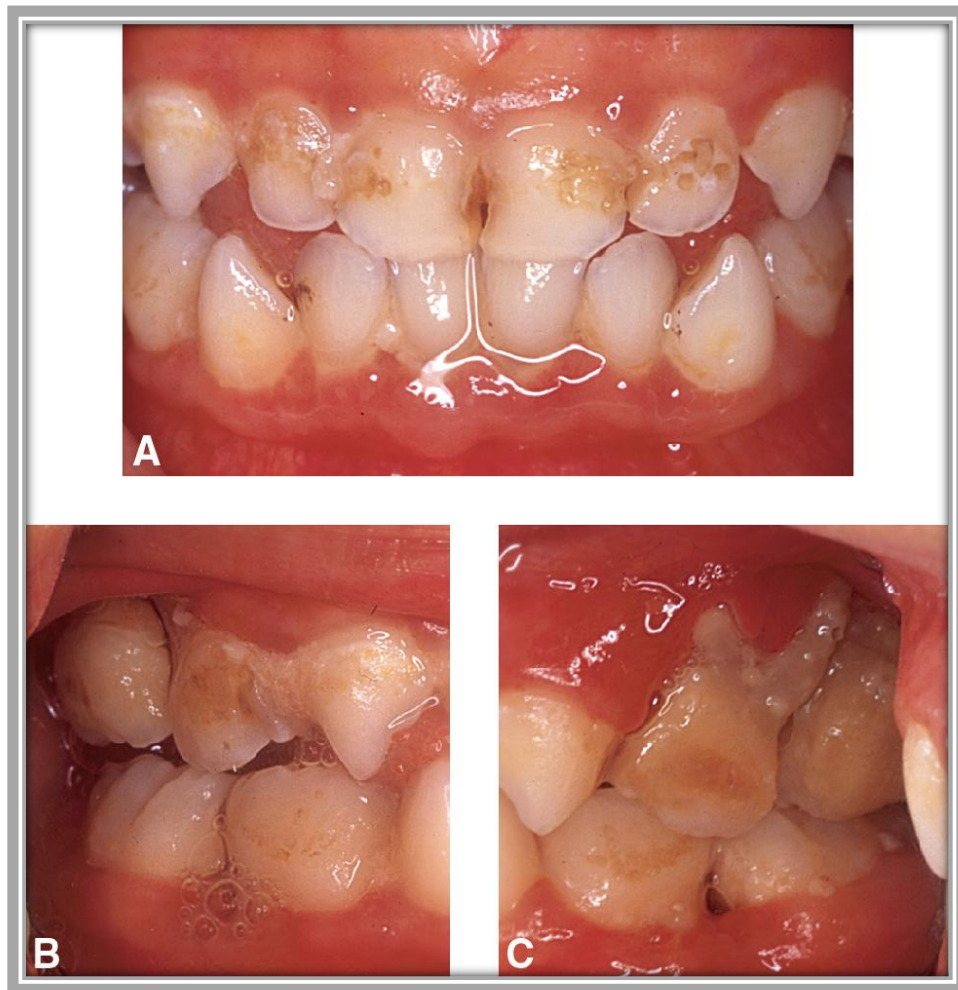


Fig. 23 Paciente de 5 años con HCL muestra acumulación de placa generalizada, inflamación gingival, caries dental, marcada recesión gingival se observa alrededor de los primeros molares superiores.⁵⁰

La HCL asociada con bolsas periodontales puede crear un ambiente anaerobio, con lo cual se favorece la colonización de patógenos periodontales. Los datos sobre la colonización de la microflora en la placa dental subgingival de los dientes involucrados en la HCL son escasos.⁵⁰

La periodontitis agresiva es rara en niños y cuando se presenta se asocia a enfermedades sistémicas. Ahora la microflora asociada a la destrucción periodontal en los niños incluye bacterias como son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* y *P. gingivalis*.⁵⁰

A pesar de que la enfermedad suele comenzar afectando un solo cuadrante, progresivamente llega a afectar otros cuadrantes ya sea en menor o mayor medida. Dagenais y cols.³¹ observó ligera reabsorción radicular asociada con estas lesiones en el 53% de los casos estudiados.

6.1.1 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico, examen clínico así como estudio radiográfico; biopsia por microscopia convencional en la cual se muestran áreas de tejido conjuntivo fibroso con infiltrado inflamatorio. Se observa también histiocitosis de tipo no maligno junto con células de Langerhans (gránulos de Birbeck Fig. 9).³¹

6.1.2 TRATAMIENTO

El Granuloma eosinófilo es tratado en algunas ocasiones muy similarmente a una enfermedad periodontal, sin embargo este dependerá de la severidad y extensión de la misma.⁴⁴

El tratamiento clásico de esta forma clínica de HCL consiste desde un alisado y raspado radicular, curetaje subgingival periodontal de forma minuciosa o por otro lado la resección quirúrgica de la lesión ósea, además de que puede ser empleada quimioterapia y radioterapia dependiendo del caso, generalmente estas últimas medidas se sugieren en casos de recurrencia local de la lesión o cuando el tratamiento quirúrgico no pueda llevarse a cabo, por otro lado no todos los dientes involucrados por la enfermedad requieren ser removidos solo aquellos donde la movilidad resulte evidentemente marcada y existan lesiones líticas de hueso alrededor del ápice de los dientes.^{41 45}

Las lesiones en mandíbula ya sean de tipo monostóticas o polioestóticas de Granuloma eosinófilo normalmente son accesibles para el abordaje quirúrgico y la simple escisión o legrado pueden tener éxito.⁴⁴

Cuando las lesiones son sintomáticas y existe un riesgo significativo de fractura, alguna alteración funcional o desfiguramiento cosmético, una intervención inmediata con radioterapia a dosis relativamente bajas es indicada. De acuerdo a la literatura la dosis puede variar de 3 a 10 Gy dependiendo del sitio de la enfermedad así como de la edad del paciente.⁴⁰ Por otro lado también existe el tratamiento con inyecciones de corticoesteroides dentro de las lesiones, la prednisona ha demostrado tener buenos resultados. (Fig. 24)⁵¹



Fig. 24 Remisión de lesiones bucales en un paciente con HCL, después de 2 años, tratamiento con corticoesteroides y medidas de higiene bucal.⁵¹

La reincidencia tardía de las lesiones puede ocurrir en pacientes considerados como curados del Granuloma eosinófilo, por lo cual el periodo de seguimiento debe durar al menos por tres meses.⁴¹

En los niños pequeños, la terapia con radiación puede provocar daños en los dientes en desarrollo (segunda dentición) y en el hueso por tanto no resulta ser un tratamiento de primera elección para estos casos.⁵²

Referente al pronóstico de la enfermedad ésta dependerá del sitio afectado, en este caso los pacientes con lesiones óseas exclusivamente tienen mejor pronóstico comparado con pacientes con HCL que afecta otros órganos. La recidiva del Granuloma eosinófilo monostótico son del 16% y del poliestótico del 22%. Se ha descrito un número menor de recidiva con el tratamiento quirúrgico.⁷

6.2 ENFERMEDAD DE HAND-SCHÜLLER CHRISTIAN

Representa una de las tres presentaciones clínicas de la HCL y se define como la forma crónica difusa, la cual se caracteriza por múltiples lesiones óseas (Fig.25), diabetes insípida y exoftalmos (Fig.26), juntos se dicen que conforman la triada patognomónica de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian.^{7 45 49 53} Y constituye un trastorno más crónico que la enfermedad de Letterer-Siwe.

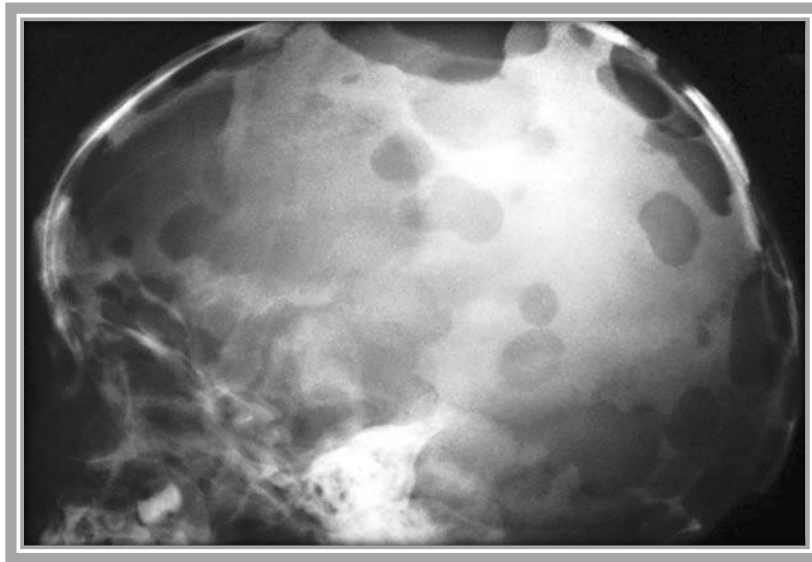


Fig. 25 Radiografía lateral de cráneo de un niño de 5 años con Enfermedad de Hand-Schüller-Christian muestra múltiples lesiones osteolíticas.³⁹



Fig. 26 Exoftalmos derecho. Obsérvese la asimetría facial secundaria por Enfermedad de Hand-Schüller-Christian⁵³

En la actualidad solo el 20-25% de los pacientes presentan el cuadro completo.^{45 53 54} Ocurre más frecuentemente en niños, por lo general menores de 5 años y en adultos en los que las lesiones se presentan en diferentes momentos a lo largo de los años.³¹

Aunque es frecuente el compromiso multifocal de los órganos, la evolución suele ser benigna, Son características las lesiones líticas de los huesos, en particular las del cráneo.³² Puede llegar a involucrar varios sitios en un solo órgano.^{1 27}

La destrucción de los huesos orbitarios, con propagación a la órbita puede producir exoftalmía.^{29 54} La incidencia global de la afectación orbital en la HCL es de entre el 12% y 20% además del exoftalmos se presenta edema facial o edema periorbital. En la HCL generalmente se afecta la parte posterolateral de la órbita.⁵⁵ Sólo en raras ocasiones la afectación orbitaria es el único y primer síntoma de la Enfermedad de Hand-Schüller-Christian.⁵³

Además puede ocurrir necrosis de la mastoides otitis media crónica, otitis externa, vértigo y pérdida de la audición; ésto último debido a que el compromiso de la mastoides simula una mastoiditis infecciosa y la extensión al oído medio causa destrucción de los huesecillos.^{2 55}

Generalmente las lesiones óseas afectan a la bóveda craneal (45%), el maxilar y la mandíbula; respecto a las lesiones en cráneo, el hueso parietal resulta ser el más afectado en casi la mitad de los pacientes con este tipo de HCL.⁵⁵ Puede presentarse pérdida de órganos dentarios debido a la afectación del maxilar y la mandíbula.²³

Las lesiones óseas generalmente aparecen como defectos “en socavado” sin esclerosis reactiva y tienden a perforar la corteza y tablas interior o exterior respectivamente.⁴⁹ En cuanto a la apariencia radiográfica de las lesiones del cráneo pueden asumir la imagen irregular o serpiginosa del “**cráneo geográfico**”.^{39 49} (Fig. 25)

Los patrones neurológicos por afectación de las regiones hipotalámica-hipofisaria o de sus proximidades se deben a la infiltración histiocítica de la enfermedad y determinan endocrinopatías como la diabetes insípida.^{7 45}

La Diabetes insípida es una enfermedad asociada a una secreción o acción insuficiente de la hormona antidiurética (ADH) (Fig. 27) cuando no hay secreción o una acción adecuada de esta hormona, los túbulos colectores del riñón no son permeables al agua de forma que se produce un gran volumen de orina diluida (5 a 10 lts).⁵⁶ Una prueba de la privación de agua es obligatoria para confirmar el diagnóstico entre una diabetes insípida parcial o completa.

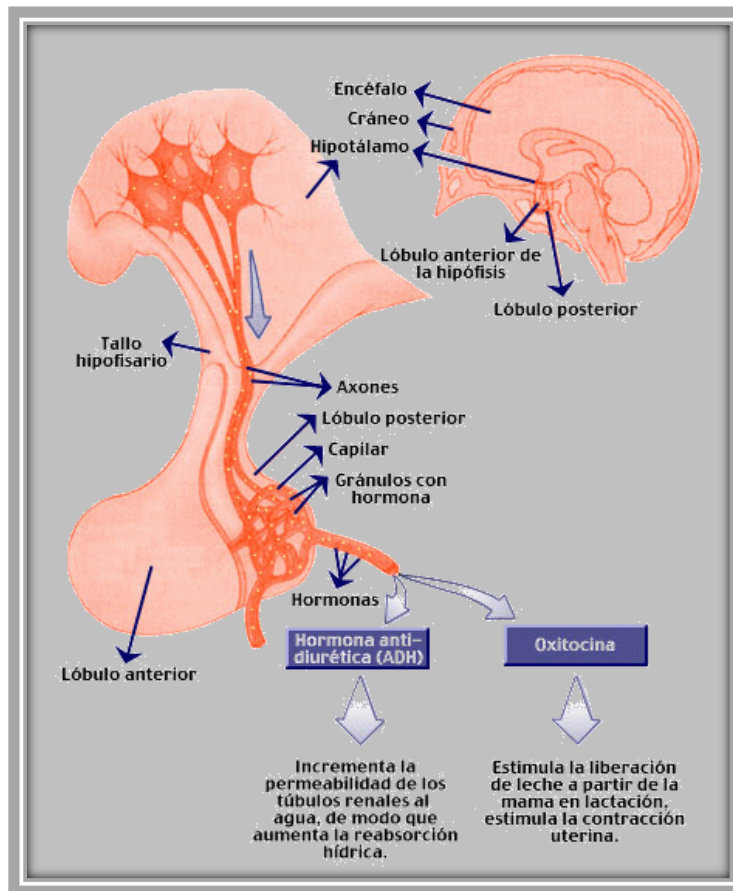


Fig. 27 Estructuras anatómicas del hipotálamo y la hipófisis con las vías de secreción de la ADH.⁵⁷

La diabetes insípida es la manifestación más común del sistema nervioso central y endocrino de la HCL, su frecuencia en la HCL es de entre el 7-20%.^{58 59} Esta incidencia baja se asocia al tratamiento con quimioterapia de estos pacientes. Debe sospecharse en pacientes con HCL que empiezan a presentar poliuria y polidipsia masiva.

Solo un estudio en una serie de 54 pacientes se ha considerado a la diabetes insípida como la primera manifestación de la HCL; en la literatura solo se tiene reporte de 10 casos donde se presenta la diabetes insípida como primera manifestación de la HCL.⁶⁰ En la resonancia magnética dos características de las lesiones de HCL en el área hipotálamo-hipofisario son áreas simétricas y unifocales.⁶⁰

Otras endocrinopatías se deben a deficiencias de la hormona de crecimiento, hipogonadismo, retraso de la pubertad e insuficiencia tiroidea.^{7 58}

La afectación cutánea presenta pápulas, y en ocasiones placas con aspecto xantomatoso. Las lesiones tienden a ulcerarse y se presentan en el mismo lugar que las formas localizadas.⁷

6.3 ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE

Se conoce como la forma aguda diseminada de la HCL, se puede observar desde el nacimiento y se desarrolla rápidamente en niños de edades menores de 3 años de edad siendo la edad promedio de 1.5 años, pero en raras ocasiones puede afectar a los adultos. Afecta simultáneamente múltiples órganos y debido al progreso agresivo de la enfermedad sigue un curso fatal en un periodo corto de tiempo, incluso instaurando quimioterapia o radioterapia.^{1 7 31 33} Cuando la enfermedad sistémica causa disfunción de algún órgano la mortalidad puede ser de hasta el 50%.¹ En el estudio de Hartman de 1980 se observa la enfermedad de Letterer-Siwe en el 10% de los casos de HCL, con predilección por el sexo masculino.⁶¹

Entre los órganos y sistemas que se afectan están el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, la piel, el sistema nervioso central, la médula ósea, el hueso y las vísceras abdominales.^{31 33}



Fig. 28 HCL presencia de hepatoesplenomegalia.²

Muchas veces las manifestaciones clínicas sugieren una enfermedad maligna, el cuadro clínico se compone de fiebre, otitis media, hepatoesplenomegalia (Fig. 28), anemia, caquexia progresiva, linfadenopatía, hemorragias, lesiones osteolíticas de hueso y lesiones cutáneas similares al eczema seborreico. Tanto en mandíbula como en el maxilar existe predilección por la zona posterior y en mucosa bucal se presenta más en la encía; sin embargo el compromiso de la mandíbula es menor que en las otras dos formas de HCL.⁶¹

Es menos común la afectación ósea con lesiones quísticas de cráneo, pelvis y huesos largos.⁵⁴ La detección radiográfica de los focos óseos en la enfermedad de Letterer-Siwe es variable y en muchos casos quizás en la mayoría no es posible. Cuando es posible las lesiones óseas suelen aparecer como múltiples radiotransparencias mal definidas con poca respuesta reactiva periférica y muchas veces simula una osteomielitis.⁴⁹ (Fig. 29)

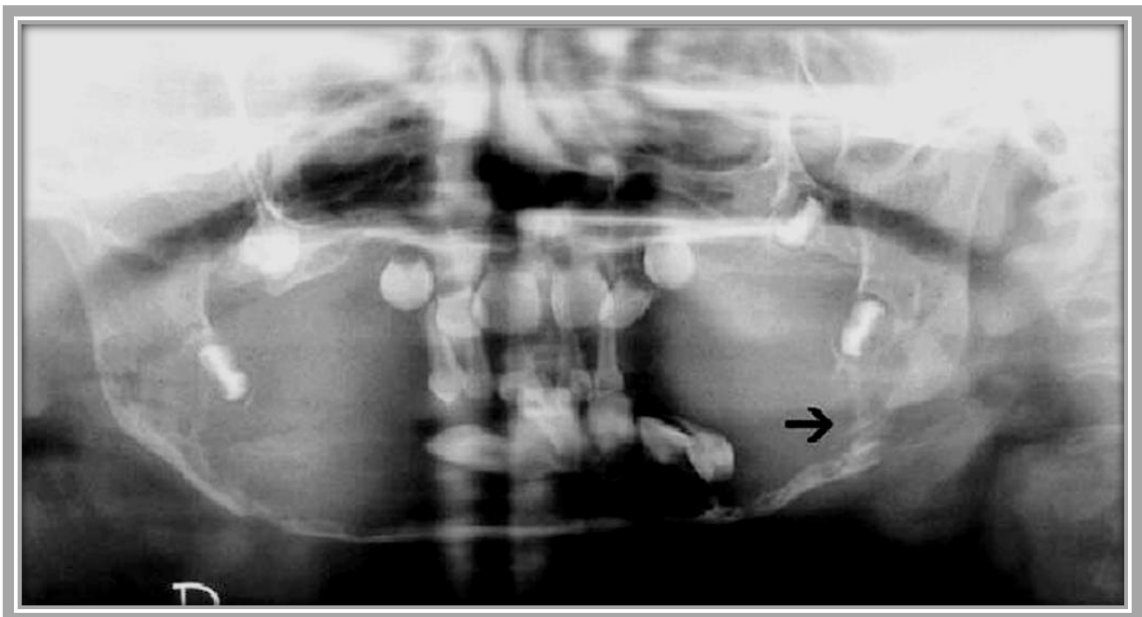


Fig. 29 Radiografía panorámica. Se observa extensa lesión en la mandíbula con gran pérdida de tejido y ausencia de órganos dentales inferiores. Fractura patológica en el borde basilar izquierdo.⁶¹

No existe clara evidencia de origen neoplásico si bien se han informado pocos casos de progresión ocasional hacia leucemia monocítica.⁶¹

Una de las características clínicas dominantes es el desarrollo de lesiones cutáneas, aparecen como maculopápulas aisladas o como vesículas (amarillentas rosáceas o purpúricas) (Fig. 30), por su evolución dan origen a la formación de costras, pústulas y úlceras. Se localizan fundamentalmente en el tronco, el abdomen, ambas extremidades y el cuero cabelludo (Fig. 14) donde simulan una erupción seborreica, esto se debe al infiltrado de células de Langerhans en estas zonas.^{2 7 11 61} Son frecuentes de un 20-50%.⁷ La glándula hipófisis está afectada en la mayoría de los casos, pero muy raramente se compromete el sistema nervioso central.⁶¹

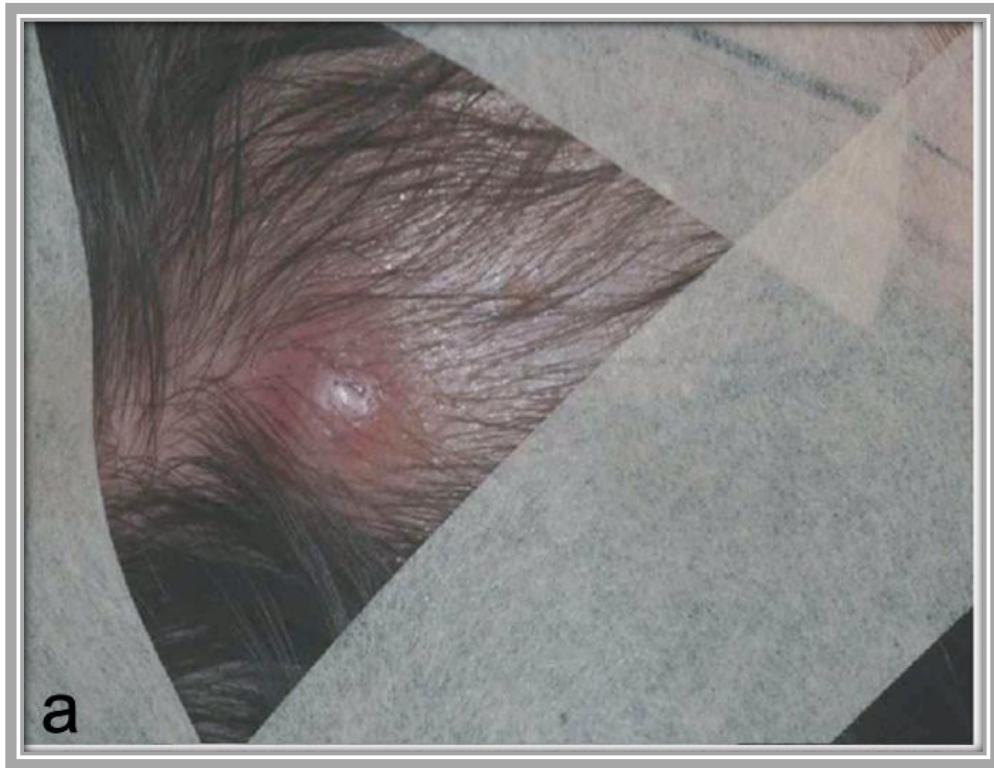


Fig. 30 Nódulo único rojo o amarillo en cuero cabelludo de paciente con HCL.⁶²

El hígado y el bazo están comprometidos en el 15-50% de los pacientes con este tipo de HCL.^{2 63} La hepatoesplenomegalia puede deberse a la infiltración portal con células de Langerhans, hiperplasia de células de Kupffer o a una compresión de los ganglios portales con hepatopatía obstructiva, con elevación de las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina “orto-fosfórico-monoéster hidrolasa”, transaminasas gamma glutamil transpeptidasa). Puede encontrarse ascitis, ictericia, hipertensión portal y prolongación del tiempo de protrombina.^{2 7}

El compromiso pulmonar es frecuente, especialmente en pacientes con enfermedad multisistémica y es solo una manifestación de la diseminación de la enfermedad. Clínicamente se presenta disnea, dolor torácico, fiebre, pérdida de peso y hemoptisis.⁶⁴ En algunos casos es asintomática.⁷ Los hallazgos radiológicos pueden mostrar micronódulos difusos y tardíamente un patrón reticulonodular o miliar intersticial.⁶⁵

(Tabla 1)

Enfermedad	Edad	Compromiso cutáneo	Hallazgos clínicos	Curso	Pronóstico
Letterer Siwe	30% < 6m < 2 años	~ 90 - 100%	Fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia, pancitopenia, lesiones óseas y pulmonares	Agudo	Tasa de Mortalidad 50-66%
Hand Schüller Christian	2 - 6 años	~30%	Lesiones óseas osteolíticas, diabetes insípida exoftalmos, otitis	Subagudo a crónico	Tasa de Mortalidad <50%
Granuloma eosinófilo	5 - 30 años	<10%	Lesiones óseas o cutáneas solitarias	Crónico	Favorable

Tabla 1 Características de las HCL²

Modificado de Zelger B, *et al.* Langerhans cell histiocytosis. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds.): World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press: Lyon 2006. p: 217 - 219.

CAPÍTULO 7

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

7. AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

7.1 Biopsia

Es necesaria para confirmar la anatomía de la patología, en cavidad oral debido a que se realiza una biopsia incisional o excisional de la lesión provocada por la HCL, la cual se someterá a estudio histopatológico e inmunohistoquímico para confirmar el diagnóstico.

Cuando exista implicación de órganos como el hígado o la médula ósea se llevará a cabo un tipo de biopsia diferente como punción por aguja fina (PAAF) o un aspirado de médula ósea.⁷

7.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

En la HCL sus características se encuentran bien definidas y se reconocen con facilidad por los patólogos (Fig. 30). La lesión típica se compone de una mezcla de histiocitos de la línea de células de Langerhans, células intermedias y células interdigitales de la estirpe de células dendríticas, linfocitos T, eosinófilos y macrófagos. La célula distintiva es la célula de Langerhans la cual tiene un citoplasma abundante claro, a menudo con vacuolas y núcleo de apariencia muy irregular o ranurado (en grano de café). El número de eosinófilos resulta variable. Ocasionalmente se observan células gigantes la cuales son multinucleadas.³

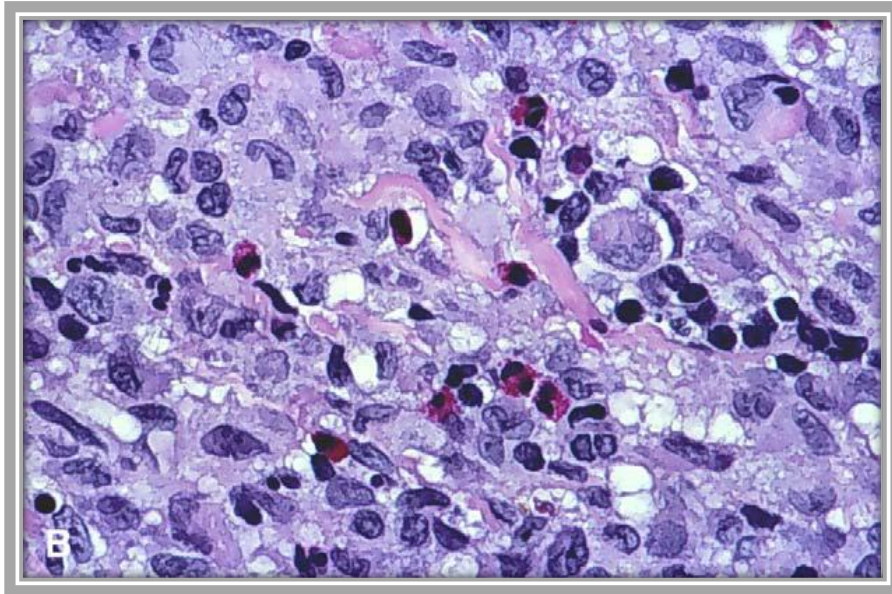


Fig. 30 HCL con abundantes eosinófilos, (hematoxilina y eosina, ampliación original 400 x)³

Se observa la actividad mitótica disminuida y las figuras mitóticas son atípicas. (Fig. 31) Puede presentar áreas de hemorragia, con áreas de necrosis y fibrosis.⁷

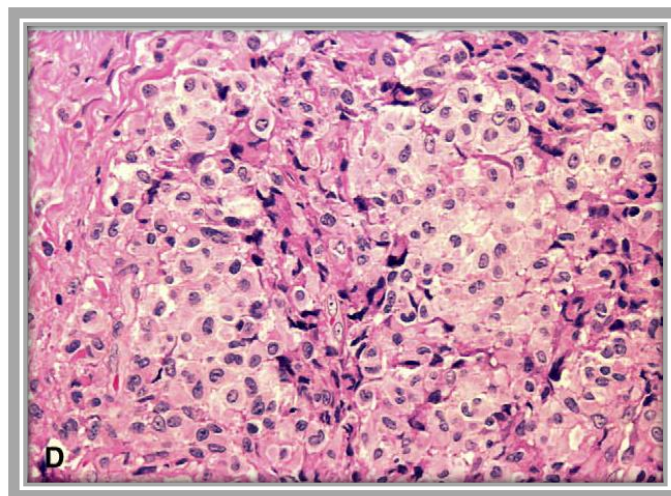


Fig. 31 HCL imagen atípica (hematoxilina y eosina, ampliación original 200 x)³

De acuerdo a la Sociedad de Histiocitosis, el diagnóstico definitivo de estas lesiones atípicas se confirman con la técnica de inmunohistoquímica, y en ocasiones si es posible microscopia electrónica de transferencia.^{3 64}

7.3 INMUNOHISTOQUÍMICA

La HCL puede ser distinguida de otros desórdenes de células dendríticas, basándose en la expresión de marcadores celulares de superficie. En inmunohistoquímica, la célula de Langerhans posee la proteína S-100 la cual anteriormente era empleada para el diagnóstico, pero con el desarrollo de nuevos y más específicos marcadores raramente es empleada para este propósito. CD1a es bien reconocido como un marcador que inmunoreacciona con la célula de Langerhans en la epidermis. Por lo tanto, este anticuerpo identifica HCL de manera específica. La HCL con CD1a se demuestra positividad en el citoplasma y membrana celular. (Fig. 32) Este anticuerpo se usa en tejidos embebidos en formalina y parafina.³

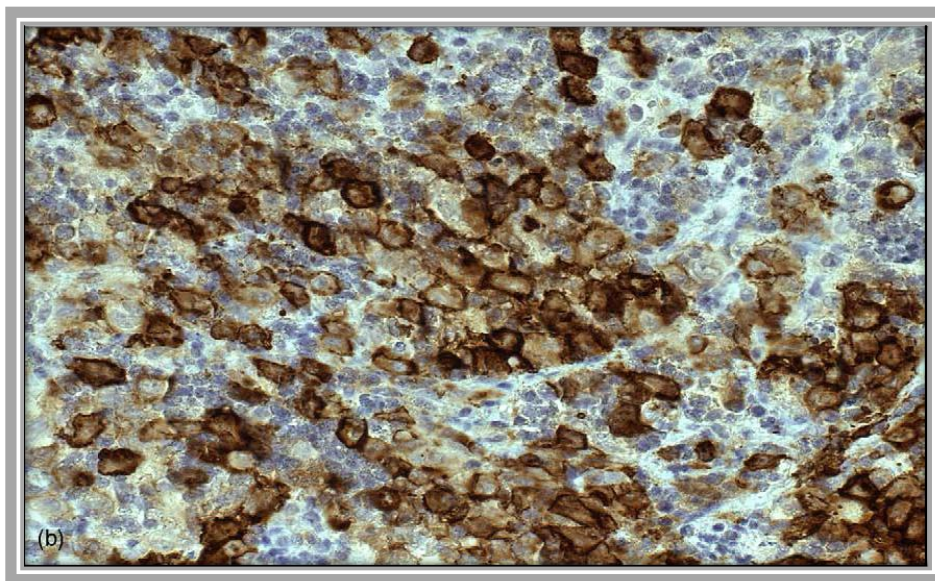


Fig. 32 Inmunohistoquímica con CD1a para HCL.

7.4 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSFERENCIA

El estándar preferente para el diagnóstico definitivo de HCL es el uso de microscopía electrónica. La identificación de los gránulos de Birbeck (Fig. 33) en el citoplasma o en los bordes de la célula provee la evidencia final necesaria cuando la inmunohistoquímica resulte incierta.⁷

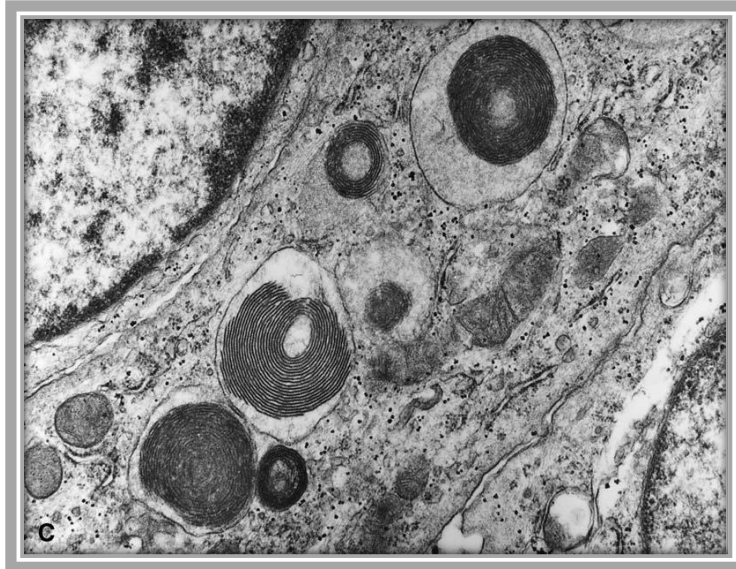


Fig. 33 LCH microscopía electrónica de transferencia magnificada x 10 000.⁷

7.5 EVALUACIÓN RECOMENDADA DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE HCL.

Una vez que el diagnóstico por biopsia de HCL se obtiene el paciente debe someterse a consulta con un especialista que posea conocimiento sobre la enfermedad (hematólogo pediátrico o adulto y oncólogo). Para lo cual se dan las siguientes recomendaciones:^{2 3 7}

- Realizar una historia clínica completa así como examinación clínica.
- Examen hemático completo, hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas.

- Examen de función hepática transaminasas séricas (TGU,TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, proteínas totales.
- Pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombolastina parcial (TTP) y fibrinógeno.
- Análisis de la osmolaridad urinaria.
- Estudio de arginina vasopresina para diabetes insípida.
- Radiografía de tórax.
- Radiografías del esqueleto.
- Cuando existan manifestaciones bucales, será necesario realizar una ortopantomografía y radiografías intrabucales.
- Tomografía computarizada (TC) o ecografía de tórax y abdomen en caso de sospecharse compromiso de algún órgano.
- Resonancia magnética del cerebro, en caso de sospecharse compromiso del sistema nervioso central.
- Pruebas de función respiratoria en caso de sospecharse compromiso de las vías respiratorias.

CAPÍTULO 8

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

8. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

8.1 TEJIDOS BLANDOS

8.1.1 XANTOMA JUVENIL

El xantoma juvenil es el tipo más común de las histiocitosis de tipo no Langerhans, es más común en las primeras dos décadas de vida, especialmente en el periodo neonatal y tiene predilección por el sexo masculino. Es una enfermedad cutánea principalmente solitaria, clínicamente se presenta como lesiones papulonodulares amarillas, rojas o cafés ⁶⁶ (Fig. 34 y 35). Histológicamente se observan infiltración histiocítica con células gigantes, linfocitos y eosinófilos en una proporción variable, lo cual se asemeja a la HCL por tanto es necesario el estudio inmunohistoquímico ya que el xantoma juvenil, es negativo a S100 Y CD1a.⁶⁷



Fig. 34 Lesión papulonodular amarilla⁶⁸ Fig. 35 Nódulo amarillo en cuero cabelludo⁶⁶

8.1.2 XANTOMA DISEMINADO

Es una rara forma de xantomatosis mucocutánea y se clasifica como una histiocitosis benigna del tipo de células no Langerhans. Se caracteriza por la erupción de cientos de pápulas simétricas, inicialmente se observan de color rojo-café posteriormente amarillas y se presentan en la cara, tronco y áreas flexurales. (Fig. 36 y 37) Tiene predilección por el sexo masculino y los adultos jóvenes. Además de que se presenta diabetes insípida cuando se afecta la glándula hipófisis (30-50%).^{69 70}



Fig. 36 Pápulas en la axila izquierda⁶⁹ Fig. 37 Pápulas en la parte posterior del cuello⁶⁹

8.2 TEJIDOS DUROS

8.2.1 OSTEOMIELITIS

La osteomielitis es una enfermedad infecciosa clásica causada por una bacteria o un hongo. Puede expresarse después de muchos años o décadas después de que se da la infección. Además la osteomielitis comprende un grupo heterogéneo de infecciones de hueso, dependiendo del microorganismo involucrado y el sitio de la infección. El síntoma primario de una osteomielitis mandibular es el aumento de volumen y dolor localizado. (Fig. 38)⁷¹

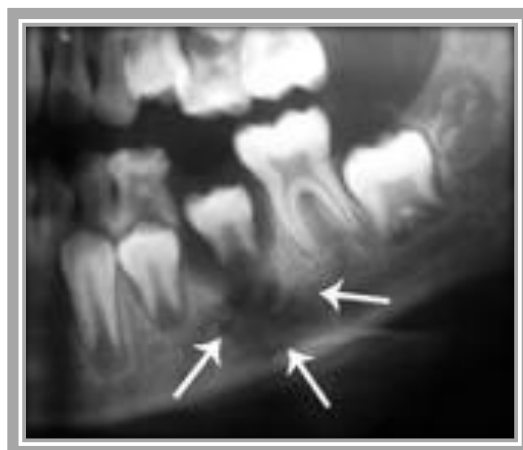


Fig. 38 Lesión de osteomielitis en la mandíbula.⁷²

8.2.2 ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget es una condición caracterizada por una anormal reabsorción y depósito de hueso con lo cual se produce una distorsión y debilitamiento de los huesos afectados. (Fig. 39) Se puede llegar a complicar en fracturas y osteoartritis y en pocas ocasiones con neoplasias malignas.⁷³

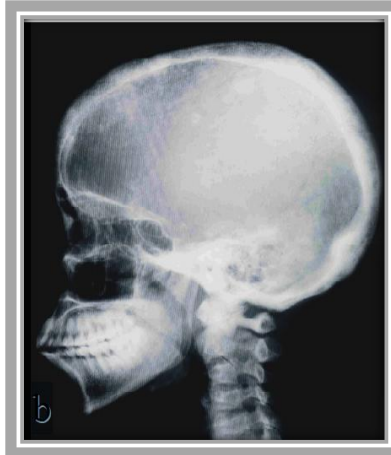


Fig. 39 Radiografía de cráneo, vista lateral, mostrando una apariencia de algodón en las regiones frontoparietales⁷³

8.2.3. PAPILLON LEFEVRÉ

Es un desorden autosómico recesivo caracterizado por una difusa hiperqueratosis palmoplantar (Fig. 40) es de rápida progresión, además de presentarse periodontitis severa (Fig. 41) que inicia entre los tres y cuatro años de edad, afecta ambas denticiones, con lo cual se produce pérdida prematura de órganos dentales. Radiográficamente se observa pérdida generalizada de hueso alveolar y calcificación.^{74 75}



Fig. 40 Hiperqueratosis⁷⁴



Fig. 41 Inflamación gingival y sangrado⁷⁴

8.2.4 MIELOMA MÚLTIPLE

Es un tipo de neoplasia maligna de la médula ósea diseminada a varios huesos, en la cual existe una proliferación anormal de células plasmática, las cuales desplazan a las células normales, originando un cuadro de anemia acompañado de astenia, palidez y taquicardia. Además al verse afectada la serie blanca se observan infecciones. También se produce intenso dolor óseo y a veces fracturas espontáneas de los huesos y se presenta una osteólisis sin regeneración ósea. (Fig. 42) Los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo pueden verse inflamados.⁷⁶



Fig. 42 Mieloma múltiple se observa osteólisis en todo el cráneo⁷⁷

CAPÍTULO 9

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

9. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Se trata de una niña de 11 años 10 meses de edad que se presenta a la Facultad de Odontología de la UNAM en 2009 para realizar extracción de órganos dentales 5.3, 6.3, 7.3, 8.5, 8.4 y 8.3 remitida de la especialidad de ortodoncia de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, UNAM.

PADECIMIENTO ACTUAL

Diabetes insípida en tratamiento con desmopresina ¼ de pastilla cada 12 hrs.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

No refiere datos

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

La paciente fue diagnosticada con HCL a la edad de 2 años y medio en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Los primeros signos y síntomas que presentó son: otitis media, fiebre, lesión en cuero cabelludo (con aspecto seborreico), además de la erupción prematura del órgano 36 el cual fue retirado. Se realizó radiografía de cráneo y se observaron lesiones óseas en forma de socavado, así mismo se realizó biopsia de la lesión en cuero cabelludo, se realizaron análisis de laboratorio.

Integrando todo, se da el diagnóstico de HCL, se decide iniciar tratamiento de quimioterapia 3 ciclos con prednisolona, vincristina y metotrexato, y se emplea acetato de desmopresina como tratamiento de la diabetes insípida la cual se inició en forma de solución nasal para nebulizar pero no se toleró y se decide mandar por vía oral.

Durante el tratamiento se recomendó poca exposición al sol, posteriormente se presentó anemia para lo cual la paciente recibió dos transfusiones de sangre. Con el tratamiento se observó remisión completa de las lesiones óseas presentadas en cráneo. Posteriormente

la paciente entró a un periodo de vigilancia sin medicamento de 5 años y 3 años después fue dada de alta. No se refiere ninguna alergia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: 32Kg Estatura: 1.48m

RADIOGRAFÍA PANORÁMICA



22 Dientes presentes en cavidad bucal, 16 permanentes 6 infantiles

Proporción corona raíz en dientes permanentes 3:1

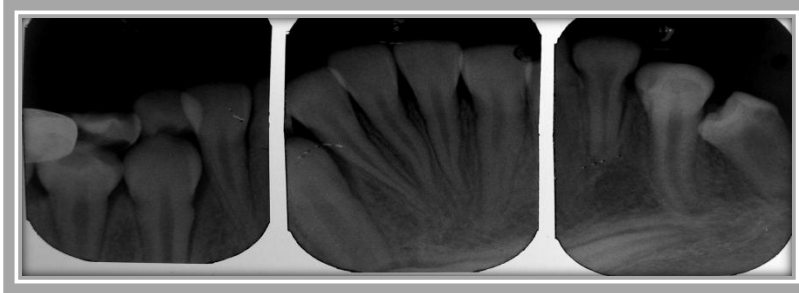
Ausencia del 3.6

Canino inferior izquierdo retenido en el mentón

Agenesia condilar del lado izquierdo

Falta de espacio para la erupción de caninos superiores

RADIOGRAFÍAS DENTOALVEOLARES Y OCLUSAL INFERIOR



LATERAL DE CRÁNEO



Se observa que las lesiones óseas en el cráneo han desaparecido después del tratamiento

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Paciente Femenino 11a 10m
- Asimetría Facial del tercio inferior
- Patrón de apertura y cierre desviados
- Agenesia del cóndilo Izquierdo
- Retención del canino inferior izquierdo en el mentón

TRATAMIENTO

Se realizó la extracción simple de los órganos dentales 5.3, 6.3, 7.3, 8.5, 8.4 y 8.3 en la Facultad de Odontología de la UNAM, después en la División de Estudios de Posgrado e Investigación se inicia el tratamiento de ortodoncia correctiva, actualmente la paciente sigue con el tratamiento y tiene la edad de 14 años se encuentra completamente dada de alta de la HCL.



Fotografías iniciales

Fotografías finales

CAPÍTULO 10

TRATAMIENTO

9. TRATAMIENTO

Las posibilidades terapéuticas para la HCL son muy variables, sin embargo no existe unanimidad en su selección: antibioticoterapia, utilización de corticoesteroides, quimioterapia, radioterapia o fototerapia.⁷

La elección del tratamiento debe estar basada en la edad del paciente, la extensión de la enfermedad y la localización de las lesiones. La Sociedad del Histiocito definió tres estadios:^{2 3}

- Enfermedad de un solo sistema (incluye el compromiso de un solo órgano).
- Enfermedad multisistémica.
- Enfermedad multisistémica con evidencia de disfunción orgánica.

En los niños, la enfermedad de un solo sistema limitada a la piel se puede manejar en algunos casos con observación sin tratamientos añadidos, debido a la posibilidad de remisión espontánea. Otras opciones incluyen corticoides tópicos; o se pueden controlar con PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) el cual ha demostrado ser eficaz en los casos de HCL donde solo se ve afectada la piel, induce la apoptosis lo cual reduce el número de células de Langerhans y citoquinas que regulan la producción de estas células y además puede afectar la función de los fibroblastos.³⁶ De igual manera PUVA ha demostrado eficacia en pacientes adultos con lesiones limitadas a piel. En el caso del Granuloma eosinófilo periorificial se sugiere la terapia con láser CO₂.²

También se emplea la talidomina en lesiones cutáneas, la cual tiene una acción antiinflamatoria, anti angiogénica e inmunomoduladora que disminuye los niveles de citoquinas y factor de necrosis tumoral alfa TNF α .^{3 6 37}

También se ha empleado la indometacina como tratamiento para la HCL que afecta el hueso, la indometacina es un AINE que inhibe la ciclooxigenasa bloqueando así el ácido araquidónico y las prostanglandinas, reduce el dolor y el edema después de algún procedimiento dental.²⁵

La quimioterapia sistémica está indicada cuando el tratamiento local no resulta eficaz o satisfactorio sobre las formas localizadas y cuando la enfermedad es multisistémica.

Por otra parte los corticoesteroides fueron los primeros fármacos que mostraron actividad en la HCL, casi siempre se emplea prednisona se incluyeron en los regímenes de tratamiento para los pacientes de HCL, ya que han demostrado ser eficaces en el control de los síntomas de la mayoría de los pacientes⁵

Algunas de las complicaciones de la quimioterapia y de la radioterapia se encuentran la supresión de la médula ósea, las úlceras de la mucosa, retraso en el crecimiento, el desarrollo de carcinomas y leucemias o problemas pulmonares.³⁵

El tratamiento más frecuente para regímenes de enfermedad multisistémica incluye prednisolona, vinblastina, citarabina o metotrexato, administrándolos individualmente o en combinación durante 3 o 6 meses (Tabla 2)^{5 78}

Dependiendo de la situación se puede recomendar prednisona durante 1 mes (20 mg/día), sulfato de vinblastina 18 meses (1.5 mg inicialmente y aumentar gradualmete 4 mg/ semana) y mantener este tratamiento junto con metotrexato durante 1 año.⁷

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA
prednisona	40-60 mg/m ²	Oral o intravenosa	28 días
vinblastina	6 mg/m ²	Intravenosa	Semanal
metrotrexato	20-30 mg/m ²	Oral	Semanal

Tabla 2 Pautas de quimioterapia sistémica para el tratamiento de la histiocitosis⁷

La desmopresina está indicada en el tratamiento de la diabetes insípida central, debida a insuficiencia de hormona antidiurética y a la polidipsia temporal consecutiva a traumatismo craneoencefálico o cirugía de hipófisis. También es útil desde el punto de vista diagnóstico, ya que permite determinar la capacidad de los riñones para concentrar la orina en exámenes de funcionamiento renal.⁷⁹ Recientemente el etopóxido ha demostrado efectos prometedores en la prevención y tratamiento de la diabetes insípida.⁵

La radioterapia se indica cuando hay lesiones óseas de gran tamaño, con riesgo de fractura, inaccesibles a la cirugía, dolorosas o diseminadas. Otra indicación es en lesiones que se extienden desde las vértebras a la médula espinal, las dosis son bajas (6-8 cGy).¹

CAPÍTULO 11

PRONÓSTICO

11. PRONÓSTICO

Resulta muy difícil valorar el pronóstico de la HCL, ya que es una enfermedad poco frecuente y con una gran variabilidad clínica, siendo el proceso de la enfermedad impredecible. La afectación comprende desde una remisión espontánea en las formas crónicas monostóticas hasta un comportamiento similar al de una enfermedad de pronóstico fatal en las formas agudas.⁷

Clásicamente el curso de la enfermedad de Letterer – Siwe es rápido y fatal; para la enfermedad de Hand – Schüller– Christian el curso es prolongado pero progresivo y es fatal en aproximadamente el 50% de los pacientes no tratados; para el granuloma eosinófilo el curso es crónico y benigno.²

El grado de recidiva es muy variable. El mayor número de recidivas es en cavidad bucal y se observa a los 3.5 años de seguimiento. El pronóstico de la enfermedad localizada suele ser excelente, la tasa de curación se aproxima al 100% después de la escisión quirúrgica.

También se puede evaluar el pronóstico en función de los siguientes parámetros:^{2 7 51}

- 1) La edad de los pacientes al momento del diagnóstico (los niños menores de dos años tienen peor pronóstico).
- 2) Resulta peor en los niños menores de 2 años y personas mayores de 60 años, ya que la mortalidad es del 50% o más.
- 3) El número de órganos comprometidos.
- 4) Cuando las lesiones en el hígado, los pulmones o de carácter hematológico entre otras son de una extensión mayor.
- 5) Presencia de disfunción orgánica.
- 6) Ausencia de respuesta inicial al tratamiento o la quimioterapia.

Las alteraciones a largo plazo se observan en el 50% de los supervivientes (10-15 años). Lo más importante son las alteraciones ortopédicas, lesiones oculares, diabetes insípida, seguido por alteraciones neuroendocrinas y la cirrosis hepática.^{1 5}

El seguimiento se debe hacer cada seis meses con estudios clínicos de laboratorio y radiológicos inclusive en los pacientes con HCL autorresolutivas, pero cuando existe algún compromiso orgánico específico se debe hacer de forma mensual, en las formas crónicas se realiza durante 5 años, y en las formas agudas debe realizarse hasta finalizar la pubertad.⁷

CONCLUSIONES

Aunque la HCL es una enfermedad poco común y sus manifestaciones resultan muy variadas sería inadecuado seguirla considerando como una enfermedad que se limita a la infancia, por tanto debe ser incluida en los diagnósticos diferenciales del adulto mayor, y más cuando exista compromiso sistémico.

También considero que la HCL es un proceso reactivo y no neoplásico, debido a que la HCL sin el uso de algún tratamiento llega a remitir espontáneamente además de que la célula de Langerhans es normal.

Ahora bien, el odontólogo al ser un médico que se encarga de la cavidad bucal, la cabeza y el cuello debe ser consciente de los trastornos provocados por la proliferación de las células de Langerhans y de la HCL, ya que esta enfermedad llega a involucrar estas áreas a diferentes niveles; además de conocer todo el espectro de las características clínicas que tiene, con lo cual podrá desempeñar un papel importante para mejorar el pronóstico de esta enfermedad al dar una terapéutica oportuna como la excisión quirúrgica de la lesión.

La cavidad bucal es de los primeros sistemas en afectarse por la HCL, y es por lo tanto imprescindible para el odontólogo, ser capaz de reconocer las lesiones orales para obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que la forma más común de HCL, es el granuloma eosinófilo y se manifiesta principalmente en la cavidad bucal.

Es importante señalar que cuando un paciente presente enfermedad periodontal agresiva o de rápida evolución el odontólogo debe de ser capaz de realizar un buen diagnóstico diferencial ya que la HCL podría llegar a confundirse con ésta.

También al ser la mandíbula uno de los huesos más afectados y donde suelen presentarse los primeros síntomas resulta clave que la inspección sea minuciosa además de ser acompañada de una anamnesis bien elaborada integrada con estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y fibrinógeno, análisis de la osmolaridad urinaria, entre otros) y exámenes de gabinete (biopsia e inmunohistoquímica).

El poder identificar el aspecto radiográfico característico de la HCL el cual es muy diferente al de la periodontitis, el cual como se describe es de dientes flotantes.

El paciente con HCL que presenta hepatoesplenomegalia puede presentar prolongación en el tiempo de protrombrina, esto es de interés para el odontólogo al realizar algún tratamiento quirúrgico, ya que repercute en la coagulación del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS

1 M. Kasper Ekkehard, Aguirre Padilla David H., Alter Raanan Y., Anderson Matthew ***Histiocytosis X: Characteristics, behavior, and treatments as illustrated in a case series*** Surgical Neurology International 2011 Vol. 2 No. 57 P.p. 1-5.

2 Milena Toro Ana, Restrepo Rodrigo, Ochoa Amparo. ***Histiocitosis de células de Langerhans*** Rev Asoc Col Dermatol. Marzo de 2009 Vol. 17.No. 1P.p. 34- 44.

3 Hicks John and M. Flaitz Catherine ***Langerhans cell histiocytosis: Current insights in a molecular age with emphasis on clinical oral and maxillofacial pathology practice.*** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005 Vol.100 No. 2 P.p.1-25.

4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

5 Minkov Milen ***Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children Current Treatment and Future Directions*** Pediatr Drugs 2011; Vol. 13 No.2 P.p. 75-86.

6 NG-CHENG-HIN B, O'HANLON-BROWN C., ALIFRANGIS C., WAXMAN J. ***Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment*** Q J Med 2011 Vol. 104 P.p. 89-96.

7 Bagán José Vicente, Ceballos S. Alejandro, Bermejo F. Ambrosio, Aguirre U. José, Peñarrocha D. Miguel ***Medicina Oral*** 1995 Barcelona España Editorial Masson P.p.470-476.

8 W. Fawcett Don, P. Jensch Ronald ***Compendio de Histología*** 1999 primera edición editorial McGraw-Hill interamericana de España. P.p 51. 9<http://www.educa2.madrid.org/web/bhernandez/hematologia;jsessionid>

10 <http://agaudi.wordpress.com/2008/04/page/4/>.

11 Robins y Cotran ***Patología Estructural y Funcional*** Octava edición 2010 Editorial Elsevier. P.p. 631-632.

12http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102555832004000400007&script=sci_arttext.

13 <http://contenido.com.mx/2011/04/como-se-esculpieron-apellidos-en-organos-y-enfermedades-del-cuerpo-humanopaul-langerhans/>.

14 <http://faculty.une.edu/com/abell/histo/histolab3g.htm>.

15 <http://www.bioderma.com/es/a-la-escucha-de-tu-piel/la-piel-es-un-organo.html>.

16 Murray Matthew, Dean Jeffrey † y Slater Lee **Multifocal Oral Langerhans Cell Histiocytosis** J Oral Maxillofac Surg 2011 P.p. 1-7.

17 <http://www.technion.ac.il/~mdcourse/274203/lect12.html>.

18 <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatopat/langerhans/langerhans.html>.

19 <http://yosedemedicinaenigmasmedicos.blogspot.com/>

20 F. Preliasco Virginia, Benchuya Carolina, Pavan Veronica, de la Cal Carolina, Ganzinelli Sabrina, Sterin-Borda Leonor **IL-1b and PGE2 levels are increased in the saliva of children with Langerhans cell histiocytosis** J Oral Pathol Med 2008 37 P.p. 522–527.

21 <http://meteorodeperu.wordpress.com/celulas-madre/>

22 <http://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLpsoriasis/nea.htm>

23 Hernández Juyol Miguel, Boj Quesada Juan Ramón, Gallego Melcon Soledad **Manifestaciones orales de la Histiocitosis de células de Langerhans. A propósito del caso de un niño de dos años** Med Oral 2005, Vol.8 P.p. 19-25.

24 http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/tercero/AnatomiaPatologica/Imagenes_AP/patologia388-394.html

25 Park Ji Woon, Chung Jin Woo **Long-term treatment of Langerhans cell histiocytosis of the mandibular condyle with indomethacin** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010 Vol. 109 P.p. e13-e21.

26 Kumar Neeta, Sayed Shahin, Vinayak Sudhir **Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis on Fine Needle Aspiration Cytology: A Case Report and Review of the Cytology Literature** Pathology Research International Volumen 2011, P.p. 1-5.

27 Khan Lubna, Soni Sapna, Singh P. K. **Cytomorphological Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis** WILEY-LISS, INC. 2011 Vol. 39, No.5 P.p 389-390.

28 Senechal Brigitte, Elain Gaelle, Jeziorski Eric, Grondin, Patey-Mariaud de Serre Natacha, Francis Jaubert Virginie, Beldjord Kheira et. al **Expansion of Regulatory T Cells in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis** August 2007 Vol. 4 No.8 P.p.1374- 1384.

29 García de Marcos José Antonio, Dean Ferrer Alicia, Alamillos Granados Francisco, Ruiz Masera Juan José, Barrios Sánchez Gracia, Romero Ortiz Ana Isabel, Calderón Bohórquez José María, Valenzuela Salas Borja **Langerhans cell histiocytosis in the maxillofacial area in adults. Report of three cases** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007, 12 P.p.E145-E50.

30 Sun-Young Kim, Hyoung-Jin Kim, Hee-Jin Kim, Mee-Rim Park, Kyung-Nam Koh, Ho-Joon Im, Chul-Hoon Lee, Jong-Jin Seo **Role of p16 in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis** Korean J Hematol 2010; Vol.45 No. 4 P.p.247-52.

31 Madrigal-Martínez-Pereda Cristina, Guerrero-Rodríguez Vanesa, Guisado-Moya Blanca, Meniz- García Cristina **Langerhans cell histiocytosis: Literature review and descriptive analysis of oral manifestations** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 May Vol.1 No. 14 P.p. 222-228.

32 Kumar Neeta, Sayed Shahin y Vinayak Sudhir **Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis on Fine Needle Aspiration Cytology: A Case Report and Review of the Cytology Literature** Pathology Research International Volume 2011, Article ID 439518 P.p. 1-5.

33 Hammami H., Zaraa I., D. Euch El Chelly, I., Haoue S. t, Mokni M., y Osman A. Ben **Letterer-Siwe disease associated with chronic myelomonocytic leukemia: a fortuitous association?** Acta Dermatoven APA 2010 Vol. 19, No. 1 P.p. 45-48.

34 <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2011/07/dermatosis-infantiles-iii.html>.

35 Matsuki Eri, Tsukada Yuiko, Nakaya Aya, Yokoyama Kenji y Okamoto Shinichiro **Successful Treatment of Adult Onset Langerhans Cell Histiocytosis with Multi-Drug Combination Therapy** Intern Med 2011 Vol. 50 P.p. 909-914.

36 Aihara Michiko, Hasegawa Toshio, Okuyama Yasuhiro, Hiruma, Masataro, Ikeda Shigaku **Langerhans cell histiocytosis treated with narrow-band ultraviolet B** Journal of Dermatology 2011; Vol. 38 P.P. 151–154.

37 Shahidi-Dadras Mohammad, Seedi Mohammad, Shakoei Safoura, Ayatollahi Azin **Langerhans cell histiocytosis: An uncommon presentation, successfully treated by thalidomide** Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology 2011 Septiembre-Octubre Vol. 77 No. 5 P.p. 587-590.

38 J. Key Steven, J. O'Brien Ciaran, C. Silvester Keith, Crean St-John **Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention Report of three cases and a review of the literature** Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2005 Vol. 32 P.p. 170-175.

39 Rojas C. Raúl, García B. Cristián, Parra R. Dimitri, Solar G. Antonieta, Oyanedel Q. Roberto, Díaz B. Fernán (†), Fortune H. Juan, Etchart K. Martín **Compromiso Óseo en Histiocitosis de Células de Langerhans en el niño. Estudio radiológico simple. Presentación clínica y diagnóstico radiológico** Revista Chilena de Radiología 2005; Vol. 11 No. 3, P.p. 122-128.

40 Satter EK, High WA: **Langerhans' cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society.** Pediatr Dermatol 2008 Vol. 25 No.3 P.p. 291-295.

41 Dos Anjos Pontual María Luiza, Fonseca da Silveira Márcia Maria, Silva Lima Francisco de Assis y Vasconcelos Freire Filho, Francisco Wagner **Eosinophilic granuloma in the jaws** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007 104 P.p.e47-e51.

42 Osses A. Rodrigo, González B. Sergio, Aguirre Z. Marcia, Saldías P. Fernando **Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Caso clínico** Rev Med Chile 2011; 139 P.p. 230-235.

43 Abdul Jalil Ajura BT y Hin-Lau Shin **Oral Langerhans cell histiocytosis in Malaysian children: a 40-year experience** International Journal of Paediatric Dentistry 2009; 19 P.p. 349–353.

44 S.S. Silvestros, A.A. Mamalis,† A.D. Sklavounou, F.X. Tzerbos, y D.D. Rontogiannii **Eosinophilic Granuloma Masquerading as Aggressive Periodontitis** J Periodontol 2006; Vol. 77 No.5 P.p. 917-921.

45 Brod W. Neville, Douglas D. Damm, Carl M. Allen, Jerry E. Bouquot **Oral and Maxillofacial Pathology** tercera edición 2009 Editorial Elsevier, P.p. 590-592

46 Schroff Joseph ***Eosinophilic granuloma of bone: Case report of eosinophilic granuloma of mouth (jaws, gums, and palate) with simultaneous fistula in ano*** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005 Vol.100 P.p.S37-41.

47 Arico M, Egeler M. ***Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis.*** Hematol Oncol Clin North Am 1998 Vol. 12 P.p.247-57.

48 S Annibali, MP Cristalli, M Solidani, D Ciavarella, G La Monaca, MM Suriano, L Lo Muzio, L Lo Russo ***Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients*** Oral Diseases 2009, Vol.15 P.p. 596–601.

49 J. Garlin Robert, M. Goldman Henry ***Patología Oral*** 1983 Salvat Editores España P.p. 566-568.

50 Torrungruang Kitti, Sittisomwong Sapatporn, † Rojanasomsith Kaesarin, Asvanit Pornpun, Korkongwisarut Dusadee y Vipismakul Vichitra ***Langerhans Cell Histiocytosis in a 5-Year-Old Girl: Evidence of Periodontal Pathogens*** J Periodontol April 2006 Vol. 77 No. 4 P.p. 727-733.

51 Manfredi M., Corradi D., † y Vescovi P. ***Langerhans-Cell Histiocytosis: A Clinical Case Without Bone Involvement*** J Periodontol 2005 Vol. 76 No. 1. P.p. 143-147.

52 MITOMT. I, TOMIZAWA M. y NODA T. ***Tooth development included in the multifocal jaw lesions of Langerhans cell histiocytosis*** International Journal of Paediatric Dentistry 2005; Vol. 15 P.p.123–126.ackwell

53 Sánchez Asensio, Crespo Calvo ***Orbital Involvement as the first manifestation of HAND-SCHULLER-CHRISTIAN DISEASE. A case report*** Arch Soc Esp Oftalmol. 2005 Vol. 80 No. 8 P.p. 483-485.

54 Rubin Emanuel, Farber L. John ***Patología Fundamentos*** 1992 Tercera edición Editorial Panamericana México P.p. 502-503.

55 D'Ambrosio Nicholas, Soohoo Stephanie, Warshall Craig, Johnson Alan, Karimi Sasan ***Craniofacial and Intracranial Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: Report of Findings in 100 Patients*** AJR 2008 Vol.191 P.p. 589-597.

56 Fox, SI. ***Fisiología Humana***, 2003 Madrid España 7ª edición, Editorial McGraw Hill Interamericana, P.p. 561.

57 http://www.uc.cl/sw_educ/biologia/bio100/html/portadaMIval6.4.html

58 Michael Baumann, Thomas Cerny, Andreas Sommacal y Dieter Koeberle ***Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement—complete response to 2 chlorodeoxyadenosine after failure of tyrosine kinase inhibitor therapies with sorafenib and imatinib*** Hematol Oncol 2011 P.p. 1-4.

59 Abla Oussama, Weitzman Sheila, Minkov Milen, McClain Kenneth L., J Visserohannes, Filipovich Alexandra, y Grois Nicole ***Diabetes Insipidus in Langerhans Cell Histiocytosis: When Is Treatment Indicated?*** Pediatr Blood Cancer 2009 Vol.52 P.p.555–556.

60 Marchand Isis, Barkaoui Mohamed Aziz, Garel Catherine, Polak Michel y Donadieu Jean ***Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents*** Clin Endocrinol Metab, 2011 Vol. 96 No.9 P.p. 1-9.

61 Quiñones Luis, Ampuero Enrique, Argandoña Juan ***Histocitosis de Células de Langerhans Aguda Diseminada (Enfermedad de Letterer-Siwe): Reporte de un Caso Clínico*** Revista Dental de Chile 2005, Vol. 95 No. 3, P.p. 19-22.

62 Susumu Murata, Yuichi Yoshida, Koji Adachi, Eishin Morita y Osamu Yamamoto ***Solitary, Late-onset, Self-healing Langerhans' Cell Histiocytosis*** Acta Derm Venereol 2010 Vol. 91 P.p.103-104.

63 NATSUME HIROMUNE, YAMAGUCHI TETSUYA, OHSAWA, JUNKO HONGOH TERUAKI, OHZEKI TAKEHIKO, I KOJIMAKAZUYUK, YASUDA SHIGERU y SHAMOTO MIKIHIRO ***Splenic infarction in Letterer–Siwe disease*** Pediatrics International 2005 Vol. 47 P.p. 329–332.

64 Morales Paulo de Camargo, Bönecker Marcelo, Furuse Cristiane, Gonçalves Teixeira Rubens y Cavalcanti Araujo Vera ***Langerhans cell***

histiocytosis in a child: a 10-year follow-up International Journal of Paediatric Dentistry 2007; Vol. 17, P.p. 211–216.

65 Osses A. Rodrigo, González B. Sergio, Aguirre z. Marcia, Saldías P. Fernando **Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Caso clínico** Rev Med Chile 2011; Vol. 13 P.p. 230-235.

66 M Song, S-H Kim, D-S Jung, H-C Ko, K-S Kwon, M-B Kim **Structural correlations between dermoscopic and histopathological features of juvenile xanthogranuloma** JEADV 2011 Vol. 25 P.p. 259–263.

67 Rong Fan y Jihong Sun **Neonatal Systemic Juvenile Xanthogranuloma with an Ominous Presentation and Successful Treatment** Clinical Medicine Insights: Oncology 2011Vol.5 P.p. 157–161.

68 Gruber Robert, Vassilaki Ismini, y Zelger Bernhard **Concomitant juvenile xanthogranuloma and cutaneous mastocytosis in a 3-year-old Swedish girl: case report and review of the literature** International Journal of Dermatology 2011Vol. 50 P.p. 611–614.

69 Oka Masahiro, Oniki Shuntaro, Komatsu Maiko, Ikeda Tetsuya, Matsuo Masafumi, Miyamoto Yoshitomo, Akita Hozuka, Kondo Takeshi, Nishigori Chikako **Xanthoma disseminatum with intracranial involvement: case report and literature review** International Journal of Dermatology 2010 Vol. 49 P.p.193–199.

70 L.-F. Li, L. Zhang **Xanthoma disseminatum with atypical histochemical features** Journal compilation Clinical and Experimental Dermatology 2010 Vol. 35 P.p. 546–560.

71 Salman Salam, Young Michael, y Van Sickels Joseph E. **Osteomyelitis after bilateral sagittal split osteotomy: case report and a review of the management** Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011Vol.111 P.p.442-448.

72 <http://dmfr.birjournals.org/cgi/content/abstract/37/7/415>

73 Kazunari Karakida, Yoshihide Ota, Takayuki Aoki, Tadashi Akamatsu, Hiroshi Kajiwara y Kenichi Hirabayashi **Multiple Giant Cell Tumors in Maxilla and Skull Complicating Paget's Disease of Bone** Tokai J Exp Clin Med 2010, Vol. 35 No. 3 P.p. 112-117.

74 J. Dhanrajani Parmanand ***Papillon-Lefevre syndrome: clinical presentation and a brief review*** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 Vol.108 No.1 P.p. e1-e7.

75 Subramaniam P., Mathews S., Gupta K. K. ***Papillon-Lefevre syndrome: A case report*** J Indian Soc Pedod Prevent Dente 2008 P.p. 171-174.

76 M. Bird Jennifer, G. Owen Roger, D'Sa Shirley, A. Snowden John, Pratt Guy, Ashcroft John, Yong Kwee, et.al. ***Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011*** British Journal of Haematology, 2011 Vol.154 P.p. 32–75.

77 <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/osteolisis-craneal-mieloma-multiple-13019516-la-imagen-semana-2001>

78 Rebecca Cook, Roger L. Berkow, Gregory K. Friedman ***Long-Term Complete Response After Treatment With Cytarabine, Vincristine, and Prednisone in an Infant With Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis*** Pediatr Blood Cancer 2011Vol. 57 P.p.180–181.

79 http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Desmopresina.htm