

# El Rol del Diagnóstico por imágenes en la Histiocitosis a Células de Langerhans (Granuloma Eosinofílico con Manifestación Bucal)

LIDIA R. FERNÁNDEZ†\*, MARÍA JULIA PILONI\*\*,  
ALICIA KESZLER\*\*

\*Profesora Titular, Cátedra de Radiología.

\*\*Profesora Adjunta, Cátedra Anatomía Patológica.  
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

## resumen

Las Histiocitosis de Células de Langerhans incluyen a la Enfermedad de Letterer Siwe, Hand Schüller Christian y al Granuloma Eosinofílico (GE); forma crónica más común y menos severa con expresión única y múltiple que afecta particularmente a los huesos, incluidos los maxilares, y/o partes blandas como la mucosa. En 33 casos de GE se evaluaron los datos clínicos y las imágenes radiográficas disponibles, aspectos histomorfológicos y expresión inmunohistoquímica. En los maxilares la forma monostótica fue la más frecuente (68%) con mayor incidencia en la mandíbula. El sexo masculino fue tres veces más afectado que el femenino y el rango de edad entre 2 y 60 años, con picos de frecuencia en la 1ra y 4ta década de vida. El 50% de los casos fueron lesiones intraóseas uni o multiloculares. El 50% restante correspondió a lesiones en reborde alveolar con imagen similar lesión periodontal, excavada y de diente flotante (25%, 15% y 10% respectivamente). Dado que sus características histológicas y/o radiográficas no son siempre patognomónicas es relevante la acción interdisciplinaria para su diagnóstico de certeza, elección terapéutica y valoración pronóstica.

**Palabras clave:** Granuloma Eosinofílico, Histiocitosis de Células de Langerhans, Aspectos Radiográficos.

Las Histiocitosis de células de Langerhans (HCLs), antes conocidas como Histiocitosis X son desórdenes histiocitarios constituidos por células fenotípicamente de tipo dendrítico Langerhans, que incluyen a la enfermedad de Letterer-Siwe (LS), Hand Schüller-Christian (HSC) y al Granuloma eosinofílico (GE).<sup>1-3</sup> La naturaleza reactiva o neoplásica de las HCLs es aun motivo de

discusión y las evidencias hasta el momento son contradictorias. Mientras se ha propuesto que se trata de un desorden clonal y varias investigaciones se han llevado a cabo a fin de evidenciar su relación con anomalías genéticas o reordenamiento genético, existen por otra parte casos documentados de resolución espontánea en particular en el GE. Su patogenia es también enigmática. Según algunos autores en estas lesiones las células de Langerhans estarían en un estado detenido de activación y/o de diferenciación interrumpida. Trabajos basados en datos fenotípicos, plantean que estas células pueden ser activadas, mientras otros no han podido detectar actividad presentadora de antígenos en ellas. El GE es la expresión clínica más común y menos severa de las HCLs. Aunque aparece a cualquier edad es más frecuente en niños y adolescentes. Predominantemente se manifiesta como una lesión ósea única, monostótica, pero puede tener distribución polioestótica y ocasionalmente afectar las partes blandas como piel y mucosas. En la cavidad bucal representa el 78% de los tres tipos de HCLs.<sup>4-7</sup> Las lesiones bucales pueden ser la manifestación temprana de la enfermedad o la única, siendo relevante el estudio por imágenes no solo para determinar la extensión de la lesión y resolver los interrogantes clínicos que afectan decisiones terapéuticas, sino por el aporte que pueden brindar al permitir la detección y reconocimiento precoz de estas lesiones en ocasión de estudios de los huesos de la cara y cráneo, orientando el diagnóstico final.<sup>8-9</sup> Histopatológicamente se caracteriza por la infiltración de células histiocitarias que suelen mostrar una endentación nuclear que le dan al mismo un aspecto reniforme, acompañadas por numerosos eosinófilos, un número menor de otras células inflamatorias y cantidad variable de células gigantes multinucleadas. La expresión positiva de la proteína S100 y de antígenos CD1a y/o Langerin (CD 207), estos dos últimos específicos para células de Langerhans, permiten definir un diagnóstico de certeza.

za.<sup>10-18</sup> El objetivo de este trabajo es presentar los aspectos clínicos-radiográficos de los casos de GE con localización bucal reunidos en un solo Centro de Diagnóstico, al mismo tiempo que clarificar la prescripción de las técnicas por imágenes de acuerdo a las características de la lesión y su localización. En una búsqueda realizada en los archivos del Laboratorio de Patología Quirúrgica de la Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, se encontraron 33 casos de GE en el período 1963-2003 cuyo diagnóstico fue confirmado mediante reevaluación de los cortes coloreados con H/E y la aplicación de técnica inmunohistoquímica, CD1a y S100, en nuevos cortes. Los datos clínicos se obtuvieron de los protocolos de biopsia y las radiografías correspondientes incluyeron técnicas extraorales (panorámicas, lateral de maxilar, frontal de cara y cráneo) e intrabucales (periapicales y oclusales) según el caso. En una primera evaluación de las mismas se descartaron aquellas que no presentaron una adecuada calidad por defecto de técnica y/o las que aportaban insuficiente información para el análisis de la lesión. Las imágenes remanentes (n:20) fueron analizadas independientemente por 3 observadores, obteniéndose datos de localización, forma, bordes y estructura interna de las lesiones, neoformación perióstica, expansión de tablas y efecto sobre las piezas dentarias. El estudio se completó analizando los diagnósticos clínicos presuntivos y tipo de tratamiento realizado según los datos disponibles. La distribución por sexo de los casos mostró una relación M: F de 3.1:1, el rango de la edad fue de 2 a 60 años con un pico de mayor frecuencia en la 1ra década de vida (10 casos) y en la 4ta década (8 casos). Veintiún casos (68%) correspondieron a la forma monostótica y 10 casos (32%) a la variedad poliostótica. En los dos casos restantes no se obtuvo información definida. En la forma monostótica el 90.5% de las lesiones se localizaron en los huesos maxilares y el restante 9.5% en partes blandas. El 80% de las lesiones óseas se localizaron en la mandíbula, prevaleciendo en el sector molar. En la forma poliostótica los huesos afectados fueron ambos maxilares en el 60% de los casos; maxilar y otros huesos de la economía (parietal, occipital, fémur) en el 20%, maxilar y partes blandas (carrillo, pulmón) en el 20% restante. Los aspectos clínicos más frecuentes fueron la tumefacción, ulceración y sintomatología dolorosa. Sólo en 23 casos (75%) de esta serie se realizó algún tipo de diagnóstico presuntivo previo a la biopsia, siendo un 43% de ellos de histiocitosis. En los restantes se presumió lesión inflamatoria, tumor benigno o sarcoma (57%). La imagen radiográfica observada fue siempre radiolúcida osteolítica con variados aspectos. Igual frecuencia mostraron las lesiones intraóseas y las que afectaron el reborde alveolar. En el primer grupo la forma prevalente fue la unilocular con bordes circunscriptos o difusos, siendo más frecuente la primera. En las lesiones del reborde

alveolar la mayoría presentó aspecto de enfermedad periodontal y con menor frecuencia aspecto excavado o de diente flotante. Se detectaron además 2 casos con reabsorción cemento dentinaria leve y moderada respectivamente y 2 casos con neoformación perióstica. El tratamiento fue quirúrgico, enucleación en el 70% de los casos y curetaje en el 30% restante. Sólo uno recibió quimioterapia y radioterapia pero no completó el tratamiento. Los 33 casos de esta serie representan una incidencia de 0,1% cada 30.000 biopsias. Para Hernández Juyol et al.<sup>14</sup> la incidencia es de un caso por año, cada 200.000 niños. Los datos de frecuencia por sexo y edad mostraron valores similares a los de otras series de la literatura internacional y los referidos a la localización con predominio del sector mandibular posterior también fueron concordantes.<sup>6-7-9-11</sup> La expresión clínico macroscópica predominante fue la tumefacción y el dolor en el área afectada, coincidiendo con la de otras series.<sup>10-12</sup> Para Domboski et al.<sup>18</sup> el dolor espontáneo y a la palpación fue el síntoma más frecuente. Otros autores<sup>10-12</sup> relatan además trastornos de la sensibilidad, decaimiento general, anorexia y fiebre. Las lesiones de encía o mucosas pueden extenderse al hueso subyacente y viceversa. Milian et al.<sup>7</sup> describen lesiones en tejidos blandos exclusivamente, pero las mismas son raras y generalmente multifocales. La aparición de lesiones en tejidos blandos de la encía, como extensión de una lesión del hueso alveolar, suele manifestarse simulando enfermedad periodontal y/o lesiones ápicoperiapicales. La destrucción del hueso alveolar y la consiguiente exposición radicular, lleva a la pérdida de soporte, con generalmente caída precoz de las piezas dentarias y falta de cicatrización de los alvéolos.<sup>12</sup> En dientes en vías de erupción, puede haber desplazamiento del germen. Estas alteraciones pueden provocar un recambio precoz y erupción anticipada de dientes permanentes, tal como ocurrió en dos casos de nuestra serie. La reabsorción radicular señalada por Dombowski et al.<sup>18</sup> fue una observación inusual en nuestra serie. La apariencia radiográfica del GE es variable y no específica. Nuestros datos referidos a la localización intraósea y en el reborde alveolar son concordantes con los de la literatura pero difieren en cuanto a los tipos de imágenes observadas, especialmente en las lesiones que comprometieron el reborde alveolar.<sup>18</sup> En la presente serie el 15% de las lesiones ubicadas en esta localización mostraron aspecto excavado, frecuencia significativamente mayor a la comunicada por otros autores, contrariamente la imagen de diente flotante fue considerablemente menor.<sup>10-18</sup> En las lesiones intraóseas uni o multiloculares las imágenes fueron redondeadas o elípticas, con bordes difusos o bien delimitados pero no corticados; sólo en ocasiones se observó una delgadísima cortical periférica continua o discontinua. Las lesiones de radiolucidez homogénea con márgenes indefinidos, se encontraron en grupos juveniles, lo cual indicaría que el grado de

crecimiento de estas lesiones es más rápido que aquellos con bordes bien delimitados hallados en adultos. En algunos casos comunicados, el desplazamiento y destrucción de las corticales fue detectado en el acto quirúrgico.<sup>10-16</sup> Yu et al.<sup>17</sup> encontraron neoformación perióstica en un 44% de los casos estudiados, correspondientes a pacientes jóvenes. Coincidimos con ellos en lo referente al grupo etario, pero nuestro porcentaje (10%) fue considerablemente menor. Según Dagenais et al.<sup>16</sup> la neoformación perióstica podría ser una buena característica a usar para la identificación del GE. Sin embargo otras lesiones como la periostitis osificante y algunos tumores malignos, entre otras entidades patológicas, presentan también este aspecto radiográfico. El patrón morfológico de la imagen radiográfica coincide con su período evolutivo. En los períodos de inactividad o remisión, ésta se manifiesta con cambios en el tamaño, forma y densidad, mostrando tractos lineales intersticiales radiopacos, con diferentes grados de densidad, que corresponderían a trabéculas dentro de las áreas líticas; y la aparición de un halo radiopaco del tipo hueso cortical en la periferia de la lesión. Sin ser un dato patognomónico el aumento de tamaño de la imagen radiográfica osteolítica y/o de los límites difusos, indicaría la evolución destructiva de la lesión o períodos de reactivación de la misma.<sup>16</sup> En nuestra experiencia las imágenes periapicales, son las que brindan mejor definición, por la mayor cantidad de detalles que brindan para el estudio de la relación diente-hueso alveolar. Las proyecciones panorámicas son las preferidas para el estudio de lesiones intraóseas solitarias o múltiples.<sup>7-10-18</sup> Si el efecto de superposición de los tejidos blandos en esta proyección radiográfica dificultara la interpretación, distintos autores postulan el uso de la Tomografía Computada (TC).<sup>9</sup> Es necesario realizar estudios radiográficos aún en lesiones de localización gingival, para descartar la participación del hueso subyacente. Destacamos la importancia del diagnóstico precoz del GE, ya que su rápido crecimiento destruye el hueso invadiendo los tejidos blandos, dificultando el tratamiento y comprometiendo el pronóstico.<sup>12</sup> La utilización de técnicas de estudios por imágenes es de gran utilidad, tanto para la detección de lesiones incipientes, el diagnóstico de certeza en casos más avanzados, como para pautar el plan de tratamiento; su control y seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Birbeck, M S, Breathmach A S, Everall, J D. An electron microscopic study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37:51- 57.
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone. Letterer Siwe disease and Hand Schuller Christian Disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 1953; 56:84-102.
3. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF: Histiocytosis X: Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18: 365-371.
4. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1:208-209.
5. Hartman KS, Colonel L: Histiocytosis X: A review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49:38-54.
6. Asaumi J, Konouchi H, Hisatomi M, Matsuzaki H, Krishi K: Two cases of polyostotic eosinophilic granuloma. *Dentomaxillofac Radiol* 2000; 29: 382-385.
7. Milian MA, Bagán JV, Jimenez Y, Pérez A, Scully C, Antoniades D: Langerhans cell histiocytosis restricted to oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91 (1):76-79.
8. Hermans R, De Foer B, Smet MLL, Leysen J, Feenstra I, Fossion E, Baert AL: Eosinophilic granuloma of the head and neck : CT and MRI features in three cases. *Pediatr Radiol* 1994; 24:33-36.
9. Ardekian L et al.: Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws. Review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 238-242.
10. Preliasco VF, Aprigliano N, Sebelli P: Histiocitosis en Odontopediatría. *Bol Asoc Argent Odontol Niños* 1999; 28:3-7.
11. Fernández LR, Riva JO, Erorosoff NA et al.: Granuloma Eosinofílico. *Rev Asoc Odontol Argent* 1993; 81:34-38.
12. Schmitz L, Favara BE: Nosology and Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:221-245.
13. Mizumoto N, Takashima A: CD1a and Langerin: acting as more than Langerhans cell markers. *J Clin Invest* 2004; 113:658-660.
14. Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S et al.: Langerhans cell histiocytosis: Presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. *Radiographics* 1995; 15:1135-1146.
15. Hernández Yujol M, Boj Quesada JR, Gallego Melcon S: Manifestaciones Orales de la Histiocitosis de células de Langerhans. A propósito del caso de un niño de dos años. *Med Oral* 2003; 8:19-25.
16. Dagenais M, Pharoach MJ, Sikorscki FA: The radiographic characteristics of histiocytosis X. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol* 1992; 74:230-236.
17. Yu Q, Wang PZ, Shi HM et al.: Radiographic findings in Langerhans cell disease affecting mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79:251-254.
18. Domboski ML et al.: Eosinophilic Granuloma of bone manifestation mandibular involvement. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol* 1980; 50:116-123.

Este trabajo fue publicado in extenso en *Archivos de Odontología* 21(4):227-233, 2005.