



Lesión mandibular como primer signo de histiocitosis de células de Langerhans

Mandibular lesion as the first sign of Langerhans cell histiocytosis.

Claudia Itzhel Ramos-Martínez

Resumen

ANTECEDENTES: La histiocitosis de células de Langerhans tiene múltiples manifestaciones en la cabeza y el cuello, como afección cutánea, ósea (granuloma eosinofílico), ótica (otorrea crónica), ganglionar y en el sistema nervioso central como diabetes insípida. La histiocitosis de células de Langerhans se produce secundaria a la proliferación de células dendríticas inmaduras CD1a-positivo, están implicadas las mutaciones en el oncogén BRAF y la coexistencia de citocinas proinflamatorias.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 2 años de edad con una lesión ósea del cuerpo de la mandíbula, denominado granuloma eosinofílico, considerada la forma más leve de la enfermedad; tenía signos y síntomas como dientes flojos y dolorosos, inflamación y eritema local.

CONCLUSIONES: La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente que representa el 1% de las lesiones óseas neoplásicas, la incidencia mandibular corresponde al 7.9%. El diagnóstico se establece por histopatología y evaluación inmunohistoquímica. Los protocolos terapéuticos actuales son con quimioterapia que permiten una supervivencia del 98%; sin embargo, pueden tener consecuencias permanentes a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis de células de Langerhans; granuloma eosinofílico; niños.

Abstract

BACKGROUND: Langerhans cell histiocytosis in children has multiple manifestations in the head and neck region. It can affect any organ, skin, bone (lytic lesions), nodes, ears (otorrhea) and central nervous system. It is caused by the proliferation of CD1a positive immature dendritic cells, mutation of oncogene BRAF and proinflammatory cytokines.

CLINICAL CASE: A 2-year-old female patient with a mandibular lytic lesion, solitary bone lesion, known as eosinophilic granuloma; the symptoms were toothache, tenderness, erythema and loose teeth.

CONCLUSIONS: This is the mildest form of the disease, Langerhans cell histiocytosis accounts for 1% of all bone neoplastic, and the mandible is involved in 7.9% of the cases. Diagnosis is established by biopsy with histological and immunochemistry. Patients have good prognosis in 98%, but some may experience long-term permanent consequences.

KEYWORDS: Langerhans cell histiocytosis; Eosinophilic granuloma; Children.

Médico residente de otorrinolaringología pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 20 de mayo 2020

Aceptado: 23 de diciembre 2020

Correspondencia

Claudia Itzhel Ramos Martínez
itzhelramos@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ramos-Martínez Cl. Lesión mandibular como primer signo de histiocitosis de células de Langerhans. An OrL Mex. 2021; 66 (1): 80-86.
<https://doi.org/10.24245/aorl.v66i1.4302>



ANTECEDENTES

La histiocitosis de células de Langerhans, antes conocida como histiocitosis X,¹ es causada por la acumulación excesiva de células de Langerhans inmaduras formadoras de granulomas que pueden estar presentes en cualquier órgano.^{1,2,3} Se produce secundario a la proliferación de células dendríticas inmaduras CD1a-positivo, están implicadas las mutaciones en el oncogén BRAF y la existencia de citocinas proinflamatorias.²

La importancia de este caso es la rareza de la enfermedad y el estadio en el que se manifestó. La histiocitosis de células de Langerhans tiene incidencia de 2 a 9 casos por millón de personas, tiene predominio en pacientes masculinos, con pico de incidencia en edad infantil entre uno y cuatro años,² pero puede encontrarse a cualquier edad.³

La sospecha de la histiocitosis de células de Langerhans debe ser clínica, porque puede ser de tipo unifocal o multifocal, afecta principalmente al hueso (80%), la piel (33%), el sistema nervioso central (25%), el pulmón (15%) y el hígado (15%), su manifestación es ampliamente variable dependiendo del órgano afectado.^{1,2,4}

El curso puede variar desde una enfermedad de alivio espontáneo hasta rápidamente progresiva que puede llevar a la muerte, el daño de órganos de alto riesgo manifestado como hepatomegalia, esplenomegalia, alteraciones en el sistema hematopoyético aumenta el riesgo de mortalidad,⁵ está descrito que de 30 a 40% de los pacientes pueden padecer secuelas permanentes.⁵

La histiocitosis de células de Langerhans invade al sistema esquelético en 80% de los casos, predominantemente en los huesos largos (50%), la columna, el cráneo, la órbita o el hueso temporal, causando síntomas según el hueso afectado, como dolor, tumoración, exoftalmos,

otorrea o hipoacusia.² La histiocitosis de células de Langerhans causa lesiones óseas líticas de amplio espesor abarcando la corteza interna y externa; para establecer el diagnóstico debe tomarse biopsia de la lesión, una vez confirmado, continuar con el protocolo de estudio.⁶

Al encontrar una lesión ósea en la cabeza y el cuello, deben realizarse estudios de extensión paraclínicos y radiológicos (biometría hemática, examen general de orina, tomografía, resonancia magnética y tomografía computada por emisión de positrones).^{1,5}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 2 años y 5 meses, con antecedente de alimentación en mala cantidad y calidad e higiene deficiente, inició con cuadro de un mes de evolución con odontalgia inferior derecha, asociada con fiebre no registrada termométricamente y aumento de volumen progresivo doloroso, eritema en la región mandibular derecha, acudió a médico quien indicó amoxicilina e ibuprofeno vía oral durante una semana, sin especificar dosis.

Al continuar con dolor dental acudió con un estomatólogo, quien realizó curación del primer molar inferior derecho. Dos semanas posteriores inició con inflamación submandibular derecha, por lo que acudió a un médico quien indicó clindamicina y fue referida a un hospital de tercer nivel.

A la exploración física, la paciente estaba irritable, piel con escasas máculas en la región malar, adecuada coloración e hidratación de mucosas, tenía induración sobre el cuerpo de la mandíbula de predominio derecho, 3 x 2 cm, hiperémica, hipertérmica, dolorosa a la palpación, con cambios de coloración a la digitopresión, renitente, boca con dentición temporal acorde a la edad, múltiples piezas con caries, primer molar inferior

derecho con curación, encía sin alteraciones, vía aérea central y sin desplazamientos, adenopatías palpables menores a 1 cm, móviles, blandas en las regiones II y III derechas. Los oídos y la nariz sin alteraciones. Los estudios de laboratorio arrojaron lo siguiente: hemoglobina 12.9 mg/dL, leucocitos $13.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas 310×10^3 , PCR 0.891 mg/dL, VSG 50 mm/hora.

El ultrasonido de la lesión en el cuello evidenció una imagen irregular mal definida, hipoecoica, de $18 \times 20 \times 8$ mm, con realce vascular periférica, compatible con absceso submandibular derecho, por lo que se decidió realizar drenaje del mismo. **Figura 1**

Durante la cirugía se realizó incisión submandibular derecha, debajo del plano subplatismal, se encontró una lesión amarillenta pálida, de consistencia blanda, apreciando la corteza mandibular con destrucción ósea y espículas, por lo que se tomó biopsia ósea y de la tumoración amarillenta, posteriormente se solicitó tomo-

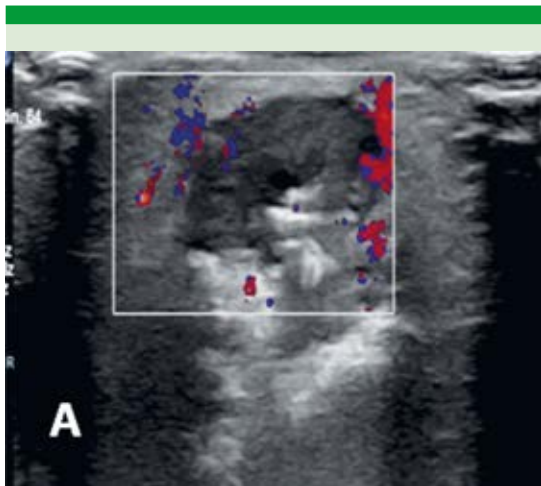


Figura 1. Ultrasonido cervical: imagen irregular mal definida, hipoecoica de $18 \times 20 \times 8$ mm, con realce vascular periférico, compatible con absceso submandibular derecho.

grafía de cuello y macizo facial que reveló una lesión hipodensa en el cuerpo de la mandíbula de bordes mal definidos, con destrucción de la corteza interna y externa. **Figura 2**

El estudio de patología reportó tumoración mandibular compuesta por células histiocíticas, células con citoplasma eosinófilo, con núcleo arriñonado prominente y tinción de inmunohistoquímica positiva para CD1a, con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. El aspirado de médula ósea descartó infiltración, en estudio de PET-CT no se identificaron lesiones tumorales en el sistema nervioso central, el hígado y el bazo, por lo que se clasificó como histiocitosis de células de Langerhans de tipo granuloma eosinofílico.

DISCUSIÓN

Las lesiones del cuello en edad pediátrica se dividen en tres grandes rubros: infecciosas o inflamatorias, congénitas y malignas.^{7,8} En el caso comunicado se inició un abordaje con base en un proceso infeccioso dental, por antecedente de mala higiene dental, el dolor manifestado por la paciente sin alivio con el tratamiento antibiótico, leucocitosis y posteriormente aumento de volumen, por lo que se consideró la probabilidad de un absceso de origen odontogénico.

En pacientes pediátricos con tumoración cervical en estudio, el ultrasonido prequirúrgico está indicado como estudio inicial porque no es invasivo ni expone a radiación ionizante al paciente, puede diferenciar entre masas quísticas y sólidas, al aplicar el ultrasonido Doppler color, puede valorarse la vascularización de la masa,⁸ por lo que se decidió realizar ultrasonido que evidenció un absceso cervical. **Figura 1**

En el departamento de Imagenología de la Universidad de Polonia reportaron la utilidad del ultrasonido con elastografía estática, don-

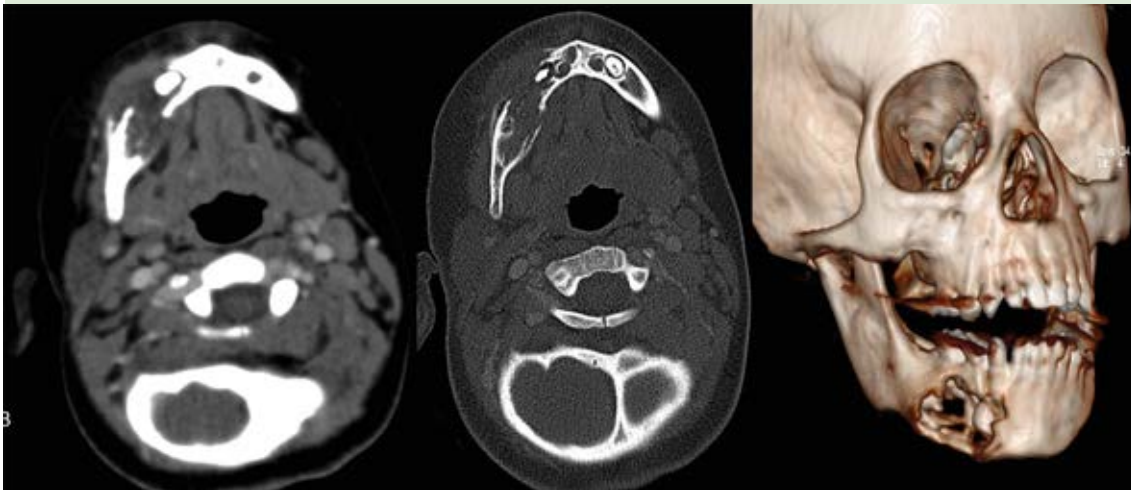


Figura 2. Tomografía contrastada de macizo facial con reconstrucciones multiplanares, cortes axiales con técnica para tejido blando, técnica para hueso y reconstrucciones en 3D. Se identifica una lesión ósea lítica de apariencia sólida con densidad de partes blandas que afecta la rama horizontal derecha de la mandíbula, por debajo del borde inferior del primero y segundo molares, de 25 x 12 mm, sin reforzamiento al contraste IV, hueso adyacente con reacción perióstica en cortical anterior y posterior de ambos extremos de la lesión.

de detectaron cambios óseos en el cráneo, describiendo que las imágenes sugerentes de histiocitosis de células de Langerhans revelan cambios hiperplásicos y cambios en fluidos dando artefactos en arcoíris o como ojo de búfalo en quistes unicamerales óseos.²

Sin embargo, al tratarse de una lesión lítica ósea mandibular, se inició el abordaje para descartar diagnósticos diferenciales, entre los principales: osteomielitis séptica, osteomielitis crónica multifocal recurrente, quiste aneurismático óseo, infección de micobacterias atípicas, displasia fibrosa, osteosarcoma, linfoma y sarcoma de Ewing.^{1,5.}

En la tomografía de pacientes con quistes unicamerales óseos se encuentran lesiones óseas aisladas, ovaladas, expansivas, con perforaciones secundarias a destrucción cortical interna y externa, reacción perióstica y esclerosis

marginal. Debe revisarse con detenimiento en el cráneo, el hueso temporal, cigomático y la órbita, porque estos sitios se clasifican de alto riesgo por su proximidad con el sistema nervioso central.^{1,2,3,8} Están descritas las alteraciones neurodegenerativas y la diabetes insípida como las complicaciones con mayor número de secuelas, por lo que deben detectarse o descartarse a la brevedad.⁵

La histiocitosis de células de Langerhans representa el 1% de las tumoraciones óseas neoplásicas, la incidencia en la mandíbula corresponde al 7.9%.⁹ Los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans manifiestan síntomas orales o maxilares secundarios a infiltración histiocítica. Las manifestaciones son dolor y movilidad dental, enfermedad periodontal, como inflamación, sangrado y úlceras, así como fracturas patológicas.^{2,6} Las lesiones mandibulares óseas se dividen en dos tipos según

su localización en alveolares o intraóseas,⁶ la paciente cursó con una lesión intraósea.

En la biopsia, al realizar tinción de hematoxilina-eosina, las lesiones características son el acúmulo de eosinófilos inflamatorios, linfocitos, macrófagos y células de Langerhans. En microscopia electrónica se observan gránulos de Birbeck tipo raquetas de tenis, que son patognomónicos de la enfermedad. Al aplicar inmunohistoquímica los anticuerpos usados tiñen positivo para CD1a, CD207 (conocida como langerina), se requieren para el diagnóstico definitivo de histiocitosis de células de Langerhans.^{1,2,4,5,6}

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad de tipo neoplásico y, según los síntomas que cause, se define como granuloma eosinófilo (lesión solitaria ósea), enfermedad de Hand-Schuller-Christian (exoftalmos y diabetes insípida), enfermedad de Letterer-Siwe (pacientes con enfermedad diseminada severa).¹ Se obtuvo el resultado de la biopsia con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans de tipo granuloma eosinófilo.

Para descartar alteración de órganos de alto riesgo el abordaje diagnóstico incluye: biometría hemática y aspirado de médula ósea donde puede encontrarse bicitopenia e infiltración de histiocitos; en el examen general de orina debe valorarse la densidad urinaria y descartar la diabetes insípida; para valorar alteraciones en el hígado se solicitan pruebas de función hepática y bilirrubinas; en cuanto al estado pulmonar, puede solicitar radiografía o tomografía de tórax. En caso de alteración monostótica en la región cefálica, debe solicitarse resonancia magnética y, en caso de no contar con ella, una tomografía de cráneo puede demostrar alteraciones en el sistema nervioso central y los huesos del cráneo.^{1,5}

La clasificación de la histiocitosis de células de Langerhans se realiza de tres formas (sistema

único unifocal: SS-S; sistema único multifocal: SS-m; multisistema: MS), lo que ayuda a determinar el tratamiento de elección. El tratamiento contra la histiocitosis de células de Langerhans depende del estadio de la enfermedad.²

El tratamiento estándar en pacientes con enfermedad único unifocal es con vinblastina y prednisona que se aplica en una fase inicial durante 6 a 12 semanas, seguida de terapia de mantenimiento por 12 meses.^{1,2,5}

La paciente cursó con estadio sistema único unifocal (SS-S) y recibió quimioterapia; desde el punto de vista otorrinolaringológico, el tratamiento descrito para pacientes con lesiones que afecten el hueso frontal, parietal, occipital menores de 2 cm, puede ser con curetaje e inyección de metilprednisolona intralesional. En caso de lesiones en la mastoides, el hueso temporal o la órbita, debe administrarse quimioterapia para reducir el riesgo de diabetes insípida e infiltración al sistema nervioso central.^{1,2}

Durante el diagnóstico y el abordaje de la paciente, el tratamiento ideal es con vinblastina y prednisona durante 12 semanas; sin embargo, en México no hay disponibilidad de vinblastina, por lo que el comité oncológico decidió la aplicación de vincristina, ambos medicamentos son antineoplásicos, alcaloides antitumorales que se extraen de la planta *Catharanthus rose*, conocida como vinca. La vinblastina es similar en su estructura y mecanismo de acción a la vincristina, pero su toxicidad y espectro de actividad son diferentes.¹⁰

El pronóstico se valora según la respuesta al tratamiento. Una buena respuesta a tratamiento se define como el alivio completo o la regresión de todos los signos y síntomas, mejoría en la exploración física y estudios de laboratorio sin alteraciones.¹¹



La paciente estuvo en vigilancia durante siete meses y respondió favorablemente, con regeneración de la lesión mandibular (**Figura 3**), sin recaídas, alteraciones en estudios de laboratorio, ni efectos adversos. En consultas posteriores a la aplicación del tratamiento, debe indagarse en los siguientes aspectos: aumento en peso y talla del paciente, datos de poliuria o polidipsia, en caso de alteración mandibular debe valorarse el adecuado crecimiento dental y la afección mandibular.^{1,2,5}

Una mala respuesta se define como la progresión de la enfermedad o muerte, persistencia de la actividad de la enfermedad, la aparición de nuevas lesiones o regresión de otras.¹¹ A pacientes que no respondieron y tienen enfermedad progresiva con órganos de alto riesgo puede administrarse cladribina, citarabina, clofarabina en combinación o recurrirse al trasplante de médula ósea.²

Se ha visto que en 33% de las pacientes la enfermedad cursa con reactivación de la enfermedad,²

definida como la aparición de nuevas lesiones o crecimiento de lesiones previas al tratamiento.¹¹ Se sugiere seguimiento durante cinco años al paciente porque durante ese tiempo puede llegar a tener una segunda neoplasia asociada, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda o linfoma no Hodgkin.^{2,5}

El curso de la enfermedad varía desde el alivio espontáneo a una enfermedad rápidamente progresiva que puede llevar a la muerte,² se ha descrito que de 30 a 40% de los pacientes pueden padecer secuelas permanentes.⁵

Los protocolos terapéuticos actuales con quimioterapia permiten una supervivencia de 98%.⁴ En enfermedad monostótica a 10 años de vigilancia se ha observado 100% de supervivencia.¹

CONCLUSIONES

La histiocitosis de células de Langerhans tiene múltiples manifestaciones, las lesiones líticas

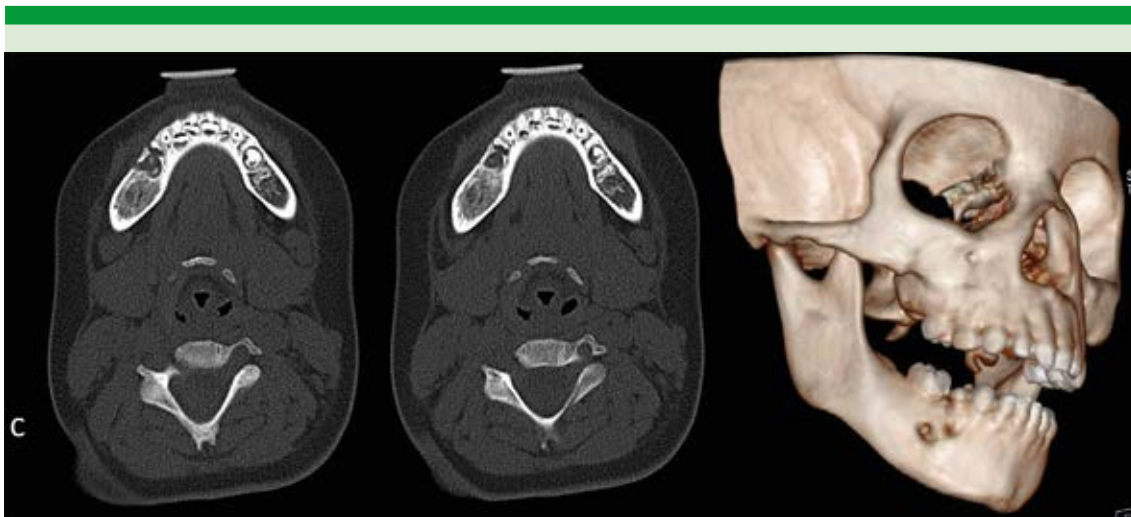


Figura 3. Tomografía de cuello simple, cortes axiales con técnica para hueso con reconstrucción en 3D. Se evidencian dos pequeñas imágenes redondeadas de aspecto lítico hacia la cara externa del cuerpo de la mandíbula en el lado derecho, que miden 3.7 y 3.5 mm, que entran en contacto con los alvéolos dentarios adyacentes, no se observa afectación de tejidos blandos.

óseas son características del granuloma eosinófilo; a pesar de la sospecha clínica, la biopsia es necesaria para su diagnóstico. El ultrasonido de inicio es el estudio de elección ante cualquier tumoración cervical y según sus hallazgos debe solicitarse tomografía cervical. En cuanto al tratamiento, debido a que en México no contamos con el medicamento de elección, se obtuvo respuesta favorable a la vinblastina y prednisona durante 12 semanas, sin recaídas y con regeneración mandibular.

Debe tenerse en cuenta que el abordaje de estos pacientes es complejo y debe disponerse de un equipo multidisciplinario para proporcionar el tratamiento adecuado y evitar secuelas a largo plazo.

REFERENCIAS

1. DiCaprio M, Roberts T. Diagnosis and management of Langerhans cell histiocytosis abstract. *Am Acad Orthop Surg* 2014; 22: 643-652. doi. 10.5435/JAAOS-22-10-643.
2. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, et al. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Alergol* 2018; 1: 6-17. doi. 10.5114/pdia.2017.67095.
3. Kaiserian M, Altberg G, Greenstein J, Hahn B. Langerhans cell histiocytosis. *J Emerg Med* 2019; 56; 12. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.006>.
4. Donadieu J, Héritier S. Histiocytose langerhansienne de l'enfant. *Presse Med* 2017; 46: 85-95.
5. Haupt R, Milen M, Astigarraga I, Scha E, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184. doi. 10.1002/pbc.24367.
6. Kim J, Yi W, Heo M, Lee S, et al. Langerhans cell histiocytosis of the jaw, a mimicker of osteomyelitis on CT and MR images. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: 27. doi. 10.1097/MD.00000000000016331.
7. Xia X, Liu Y, Wang L, Xing Z, et al. Neck masses in children: a 10-year single-centre experience in Northwest China. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; 57: 729-733. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.06.009>.
8. Gov-Ari E, Leann B. Correlation between pre-operative diagnosis and post-operative pathology reading in pediatric neck masses—A review of 282 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79 (1): 2-7. doi. 10.1016/j.ijporl.2014.11.011.
9. Bajracharya B, Poudel P, Bajracharya D, Bhattacharyya S, et al. Eosinophilic granuloma of mandible: A diagnostic challenge. *Kathmandu Univ Med J* 2018; 62 (2): 201-3.
10. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med* 2013; 4 (11): 1231-5.
11. Gao Y, Su M, Tang J, Pan C, et al. Treatment outcome of children with multisystem Langerhans cell histiocytosis: The experience of a single children's hospital in Shanghai, China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40 (1): 9-12. doi. 10.1097/MPH.0000000000001016.