

Casos Clínicos:

**USO DE CORTICOIDE INTRALESIONAL EN HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS CRÓNICA FOCAL: REPORTE DE UN CASO**

**Recibido Para Arbitraje: 10/01/2008**

**Aceptado Para Publicación: 22/07/2008**

Dr. Gonzalo Martinovic G. <sup>1 2 4 6</sup> Dr. Carlos Plaza A. <sup>1 3 5 6</sup> Dra. Andrea Sierra G. <sup>6</sup>

1. Asignatura de Cirugía Máxilofacial, Facultad de Odontología Universidad Mayor.
2. Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital Mutual de Seguridad.
3. Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital Militar de Chile
4. Unidad de Cirugía Máxilofacial, Hospital San José de Melipilla
5. Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital Exequiel Gonzalez Cortez
6. Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital Clínico Félix Bulnes

**RESUMEN**

El término Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) comprende a un grupo de enfermedades que son el resultado de una alteración a nivel del sistema fagocítico mononuclear. En función de los hallazgos clínicos la HCL, se clasifican en tres grupos por fines pronósticos y terapéuticos: 1.- Crónica Focal, por lo general lesión solitaria de un hueso, sin afectación de otros órganos ni partes blandas (ex Granuloma Eosinófilo); 2.- Crónica Diseminada, (ex Hand-Schuller-Christian); 3.- Aguda Diseminada (ex Letterer-Siwe). La etiología de este grupo de lesiones permanece incierta, aunque se han propuesto: infección, inflamación y reacciones inmunológicas. Presentamos el caso clínico de un paciente de género femenino, de 12 años de edad, que consulta por aumento de volumen en la zona del ángulo mandibular derecho con un mes de evolución, no doloroso.

Se realiza ortopantomografía y TAC, observando destrucción de cortical vestibular y lingual. Se realiza la biopsia, se somete a estudio inmunohistoquímico, dando el diagnóstico de HCL Crónica Focal, fue tratado con Triancinolona de 40 mg (Kenalog - 40) en 2 dosis, con control de 3 años y sin recidivas a la fecha.

**Palabras Clave:** Histiocitosis de Células de Langerhans, Granuloma Eosinófilo

**USE OF INTRALESIONAL CORTICOIDS IN FOCAL CHRONIC LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. A CASE REPORT**

**SUMMARY**

The term Histiocitosis of Langerhans's cells (LCH) covers a group of diseases that are the result of an alteration to the mononuclear phagocyte system. According to the clinical findings, the HCL is classified in three groups for predictable and therapeutic purposes: 1.- Focal Chronic, in general a lone injury of a bone, without affecting other organs or soft parts (Ex-Eosinophilic granuloma); 2.- Spread Chronic, (ex-Hand-Schuller-Christian); 3.- Spread Acute (ex-Letterer-Siwe). The etiology of this group of injuries remains unknown, eventhough it has been proposed: infection, inflammation and immunological reactions. Here, we present a clinical case: A 12-year-old female patient that consults for increase of volume in mandibular right back area, with a one month of evolution, not painful.

Panoramic radiograph and TAC images are showing, observing destruction of vestibular and linguallly bone. The biopsy was submitted to immunohystochemical study, giving the diagnosis of Chronic Focal

LCH, it was treated with Triancinolona 40 mg (Kenalog - 40) in 2 doses, after 3 years of following up there is not signs of recurrence at the date.

**Key Words:** Langerhans Cell Histiocytosis, Eosinophilic Granuloma.

## INTRODUCCION

La Histiocitosis de células Langerhans comprende un grupo de desórdenes proliferativos, reactivos o neoplásicos, de las células del sistema fagocítico mononuclear y del sistema de células dendríticas, derivadas de los promonocitos de la médula ósea (1,2).

En 1953, Lichtenstein sugirió el nombre de Histiocitosis X (debido a la proliferación de histiocitos y factor desconocido "X") para describir al grupo de lesiones que afectan el sistema retículo-endotelial (3,4,5,6).

En 1983, Risdall y cols. sugirieron el término Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) para estas lesiones, basados en la observación descrita por Birbeck en 1961, quien determinó que las características ultraestructurales de las células presentes en la lesión eran compatibles con células de Langerhans, ya que contenían inclusiones citoplasmáticas hoy conocidas como gránulos de Birbeck (7).

En 1987 la Histiocyte Society acordó que la patología cambiara de nombre, de Histiocitosis X a Histiocitosis de células de Langerhans (HCL).

Por motivos pronósticos y terapéuticos, se diferencian bajo el nombre de Histiocitosis de Células de Langerhans, tres entidades patológicas distintas, que han sido agrupadas por su misma histopatología:

1. HCL Crónica Focal. Antes llamada Granuloma Eosinófilo: Es la forma más benigna de HCL. Se observa en niños mayores de 6 años y jóvenes. Como su nombre lo dice su curso es crónico y es una lesión ósea solitaria o múltiple, que no compromete órganos o partes blandas.
2. HCL Crónica Diseminada. Antes llamada Enfermedad de Hand-Schüller-Christian, ya que él reportó un caso de HCL en 1893 que se caracterizó por una tríada compuesta de defectos en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida; posteriormente, Schuller (1915) reportó 3 casos y Christian (1919) un caso. Esta enfermedad crónica diseminada que afecta a pacientes entre 2 y 6 años, presenta lesiones en múltiples órganos, huesos, ganglios linfáticos y piel. Las lesiones óseas pueden ser aisladas en la mandíbula soltando piezas dentales, en la mastoides con otitis media por infiltración o pueden manifestarse con dolor óseo crónico. Diabetes insípida 50% y exoftalmos 10% de los casos. El compromiso cutáneo se presenta en un 30 a 50% de los casos.
3. HCL Aguda Diseminada. Antes llamada Enfermedad de Letter-Siwe: Enfermedad de curso progresivo que afecta al pulmón, hígado, bazo, ganglios, piel y médula ósea, se desarrolla principalmente en niños en menores de 2 años con fiebre, baja de peso, linfadenopatías, pancitopenias, púrpura y visceromegalia. Las lesiones cutáneas pueden ser el primer signo de enfermedad.

Estos subtipos de HCL solo difieren en el grado de compromiso clínico (6,8,9,10).

La etiología de este grupo de lesiones permanece incierta, aunque se han propuesto: infección, inflamación y reacciones inmunológicas como posibles causas 2.

La HCL Crónica Focal es la más benigna y localizada de las tres patologías antes mencionadas. Puede presentarse en cualquier hueso, sin embargo los sitios más frecuentemente comprometidos son pelvis, costillas, cráneo, huesos largos, vértebras y huesos maxilares (1).

Dentro de los signos y síntomas se encuentra el aumento de volumen y dolor, secundariamente y con una menor frecuencia gingivitis, movilidad dentaria, ulceración oral, odontalgias, cefaleas y desordenes nerviosos (4,7).

Existen distintas modalidades de tratamiento: Curetaje quirúrgico, inyecciones locales de corticoides, radioterapia y quimioterapia (1,3,6,7).

### CASO CLÍNICO

En Agosto del año 2004, llega al servicio Maxilofacial del Hospital Félix Bulnes, (Santiago de Chile), una paciente de género femenino, 12 años de edad, que consulta por aumento de volumen en la zona del ángulo mandibular derecho de crecimiento rápido (un mes de evolución).

No presenta antecedentes mórbidos relevantes, ni existen antecedentes quirúrgicos, de fármacos y/o de alergias.

Al examen clínico extrabucal se observa asimetría facial, linfadenopatía cervical derecha, piel de aspecto normal, firme a la palpación y al intrabucal se observa una expansión de tabla vestibular y leve expansión de la tabla lingual en zona de piezas 4.6 y 4.7 de consistencia firme, no doloroso, mucosa indemne y sin movilidad dentaria.

Se solicita una ortopantomografía, que muestra una zona osteolítica de 20 mm bajo los ápices de las piezas 4.6 y 4.7 de bordes irregulares (Fig. 1).

### ESTUDIO IMAGENOLOGICO PREOPERATORIO

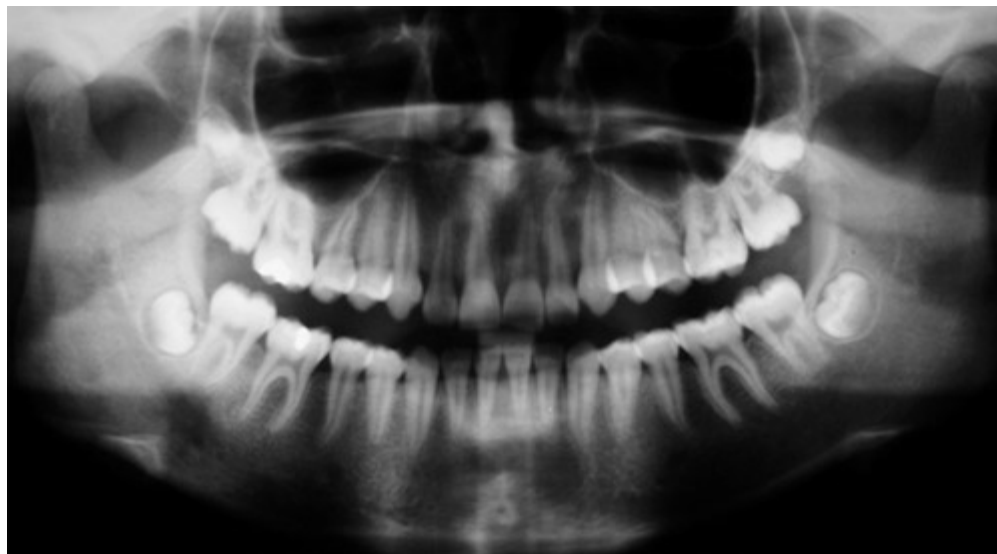


Figura 1

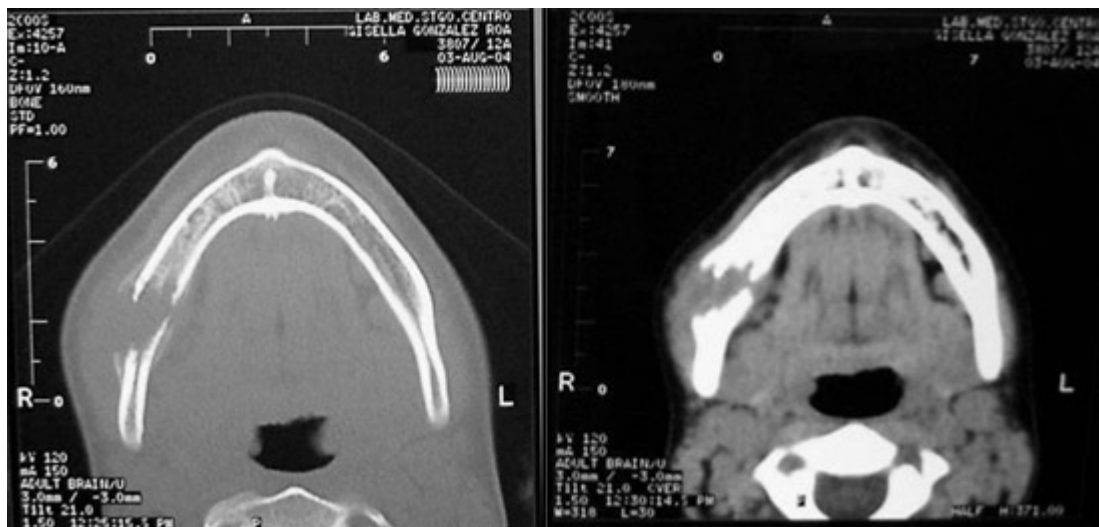


Figura 2

El TAC evidencia una lesión osteolítica de gran tamaño que perfora ambas tablas óseas, además de producir abombamiento y deformación lingual y vestibular (Fig. 2).

Se realiza una Biopsia incisional y se envía a estudio histopatológico, con el resultado de predominio de tejido inflamatorio crónico inespecífico, por lo cual, se decide enviar una segunda biopsia a anatomía

patológica. El informe histopatológico indica la presencia de tejido óseo laminillar, más infiltrado linfocitario con algunos eosinófilos, células de aspecto histiocítico junto a células gigantes multinucleares (figura 3).

Se realizan radiografías de estudio de huesos largos, costillas, pelvis y vértebras, debido a que son éstos huesos los más afectados por la HCL (1,3). El resultado de este estudio es negativo en cuanto a lesiones óseas líticas.

### ESTUDIO HISTOLOGICO

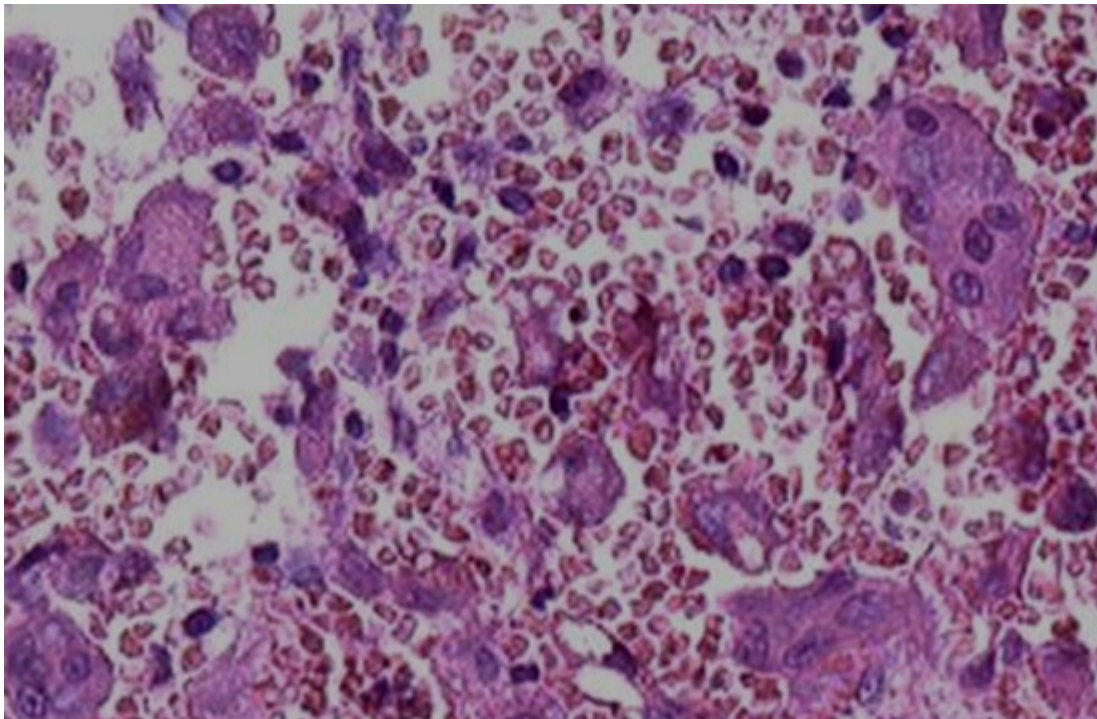


Figura 3

Se procedió a realizar un estudio Inmunohistoquímico para la neuroproteína S-100 (4,9), el cual muestra resultado positivo en las células en estudio.

Con el diagnóstico confirmado de HCL Crónica Focal se decide realizar el tratamiento con Triamcinolona, corticoide sintético que tiene poco efecto mineralocorticoide (10% del cortisol), pero un gran efecto glucocorticoide (1.25 más que la prednisona) (11).

La Inyección intralesional se realizó con Triamcinolona Acetonida 40 mg. suspensión inyectable (KENALOG - 40), mezclado con anestesia mepivacaina al 2% con levonordefrina 1: 20.000 en 2 dosis, con un intervalo de 60 días entre dosis, para lo cual se realizó un colgajo vestibular y depósito de la solución dentro del tejido óseo, hasta que se llene con corticoide la lesión tumoral. Luego se procede al cierre del colgajo y se dan indicaciones post quirúrgicas.

Al cabo de 3 años de realizado el tratamiento, realizando controles periódicos, no se observa presencia de lesión ósea mandibular.



## ESTUDIO IMAGENOLOGICO PROSTOPERATORIO 2 AÑOS



Figura 1

## DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por la proliferación y acumulación, en uno o varios órganos, de Histiocitos que expresan los marcadores fenotípicos de las células de Langerhans (CL), pero que son funcionalmente defectuosos (1). La función principal de la célula de Langerhans es la presentación de antígenos a los linfocitos T. Para ello capta por endocitosis el antígeno y, tras procesarlo, lo reexpresa en la membrana asociándolo a moléculas HLA de clase II (HLA-DR). Posteriormente migra al ganglio linfático, donde estimulará la respuesta inmunológica de los linfocitos T con memoria y vírgenes (12). Estas células contienen en su citoplasma unos gránulos de estructura trilaminar derivada de la membrana citoplasmática, conocidos como gránulos de Birbeck (1,2,7,13).

Al realizar estudio inmunohistoquímico se procede a marcar la proteína S-100 y CD1a, además de las células de Langerhans, el anticuerpo S-100 muestra especificidad por las células del sistema nervioso periférico y melanocitos (4,9). El diagnóstico se realiza principalmente con el marcador S-100. En el caso de que el diagnóstico no sea posible con el marcador S-100, se debe incluir positividad a CD1a, con o sin presencia de gránulos de Birbeck,

Se han formulado diversas hipótesis respecto a la etiología de la HCL. Una hipótesis basada en estudios inmunogenéticos considera que se trata de un desorden neoplásico clonal, derivado de mutaciones somáticas que inducen la proliferación de CL o de sus precursores en la médula ósea y otros órganos, aunque no se han encontrado cambios clonales en el gen del receptor de LT. Otra hipótesis postula que puede haber una proliferación no neoplásica de CL secundaria a la activación exagerada o no controlada de citocinas (1).

La Histiocitosis Crónica Focal se puede producir en todas las edades, generalmente se presenta en niños y adultos jóvenes, tiene un pico de incidencia entre 1 a los 4 años, iniciándose el 60% de los casos antes de los 3 años y teniendo ligera predilección por el sexo masculino, con una proporción de 1.8 hombres por mujer, una mayor morbilidad y mortalidad debido a la alta frecuencia de compromiso visceral, posiblemente debido al gen inmunoregulador ligado al cromosoma X. (1,2,7). Lieberman y cols. en su estudio clínico patológico de Histiocitosis de Células de Langerhans muestra que 153 pacientes ( 64.3%

de los casos), son de tipo Focal y de esos casos solo el 7.2% de los casos focales involucraban a la mandíbula, mientras que 85 pacientes que representan el 35.7% de la muestra presentan Histiocitosis de tipo Diseminado y 16.5% de esos casos involucra a la mandíbula. Este reporte sugiere que la Histiocitosis confinada a la mandíbula es poco común (2).

La Histiocitosis de Células de Langerhans en el hueso ha sido tratada empíricamente con mínimas dosis, sin embargo, variados tipos de tratamiento alternativos se han descrito, como: bajas dosis de radioterapia, quimioterapia e inyecciones intralesionales de corticoides.

Todas las modalidades de tratamiento han demostrado efectividad y pocos porcentajes de recurrencia. Últimamente se ha tomado como primera línea de tratamiento las inyecciones locales de corticoides (3,6,10) descritas por Scaletti et al (13,14). La inyección intralesional del hueso descrita por Scaletti, mostró que la introducción de glucocorticoides dentro de la lesión tenía como resultado la supresión de la respuesta inflamatoria, proliferación de tejido conectivo fibroso y re-osificación en 3 años 11. La Triamcinolona, como todo corticoide produce monocitopenia, eosinopenia y linfocitopenia, en uso excesivo, afectando más a los Linfocitos T que a los B. Producen leucocitosis por salida de la médula ósea, inhiben la producción de interleucinas, disminuyen la fagocitosis, el procesado de antígenos y las reacciones retardadas tipo IV, disminuyendo la formación de granulomas (15).

Este corticoide de tipo sistémico, posee un pequeño efecto mineralocorticoide (solo 10% comparado con el cortisol) pero un fuerte efecto glucocorticoide ( 1.25 veces mas que la prednisona) (16).

Dentro de las desventajas se pueden mencionar, que es un tratamiento prolongado, además, tiene contraindicaciones sistémicas relativas, y es necesario un mayor número de casos con seguimiento a largo plazo para evaluar su índice de recidiva ya sea, como terapia única o complementaria a la quirúrgica.

Entre las ventajas se encuentran que es una técnica sencilla, de menor costo, es de bajo riesgo al ser poco invasiva y de requerir un procedimiento quirúrgico posterior éste también será de menor agresividad. Además, ayuda a preservar las estructuras adyacentes, como piezas dentales y gérmenes, evitando defectos quirúrgicos mayores y procedimientos complejos de rehabilitación. Las piezas dentales en relación a la lesión del caso clínico fueron conservadas y se observó regeneración ósea al cabo de 3 años de seguimiento (15).

El tratamiento de la Histiocitosis Crónica Focal con Triamcinolona de 40 mg. puede ser utilizado como una alternativa a la cirugía, especialmente en lesiones de larga data, ya que es una alternativa de tratamiento confiable y efectiva, ya que aporta mayores dosis terapéuticas en menor tiempo operatorio, con buenos resultados y sin reacciones adversas.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Cortés V. S.: Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. MEDUNAB (2002); 5(14).
2. Nakamura S., Bessbo K., Nakao K., Iizuka T., Scott F.R.: Langerhans' Cell Histiocytosis Confined to the Jaw. JOMS (2005); 63: 989-995.
3. Ardekian L., Peled M., Rosen D., Rachmiel A., Abu el-Naaj I., Laufer D.: Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology (1999); 87, 238-42.
4. Holzhauer A., Abdelsayed R., Sutley S.: Eosinophilic granuloma a case report with pathologic

- fracture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (1999); 87, 756 - 9.
5. Miyamoto H., Dance G., Wilson D., Goss A.: Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle. *JOMS* (2000); 58, 560-562.
  6. Whitcher B.L, Webb D.J.: Treatment of recurrent eosinophilic granuloma of the mandible following radiation therapy. *JOMS* (1986); 44, 565-570.
  7. Pedemonte C.A., Rojas R.A., Romo L.: Histiocitosis de Células de Langerhans Crónica Focal (Granuloma Eosinófilo). Reporte de un caso. *Acta Odontol Venez*, 2005, vol.43, no.2, p.146-150. ISSN 0001-6365.
  8. Sapp J. P., Eversole L. R., Wysocki G. P., *Patología oral y maxillofacial contemporánea*, Madrid, Harcourt Brace,, 1998.
  9. Takabasbi K., Harada M., Kimoto M., Kondo F.: Diagnostic Confirmation of Langerhans Cell Histiocytosis of the Jaws With CD1a Immunostaining. *JOMS* (2003); 61:118-122.
  10. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* (1987); 1:208-9.
  11. Scagletti O., Marchetti P.G., Bartolozzi P.: The effects of methylprednisoloneacetate in the treatment of bone cysts. *Journal of Bone and Joint Surgery* (1979); 61(2), 200-204.
  12. Borrego Hernando Leopoldo, Profesor asociado a ciencias médicas y quirúrgicas, Universidad de las palmas de la gran canaria. *Terapéutica Dermatológica: Terapéutica Sistémica, Terapéutica Física. Cirugía Dermatológica*, 1997
  13. Montero S., Reyes M., Basili A., Castellón L.: Granuloma eosinófilo de la mandíbula: reporte de dos casos clínicos. *Rev Dent Chile* (2002); 93 (3): 10-12.
  14. Milián M. A., Bagán J. V., Jiménez Y., Pérez A., Scully C., Antoniades D.: Langerhans cell histiocytosis restricted to the oral mucosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (2001); 91: 76-79.
  15. Crestanello Nese J.P., Fernández Luzardo C., Robano Navatta A. Corticoides intralesionales en lesiones a células gigantes. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* (2003); 25(6): 351-360.
  16. Watzke I. M, Millesi W., Kermer C., Gisslinger H., Multifocal eosinophilic granuloma of the jaw: Long-term follow-up of a novel intraosseous corticoid treatment for recalcitrant lesions *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (2000) ;90:317-22.