



**Manifestación oral de histiocitosis de células de Langerhans,
reporte de caso.**

Journal:	<i>International Journal of Interdisciplinary Dentistry</i>
Manuscript ID	REVISTA-2022-0037.R1
Manuscript Type:	Clinical Reports
Date Submitted by the Author:	14-Mar-2023
Complete List of Authors:	De la Maza, Jaime; Hospital San Juan de Dios, Santiago Chile, Pasante Cirugía Máxilofacial Hospital San Juan de Dios Santiago Chile. Bustamante Correa, Diego; Leiva, Cristobal; Universidad de Chile, Cirujano Máxilofacial Universidad de Chile Lillo-Valdés, Felipe; Hospital San Juan de Dios, Anatomía Patológica Fernández, María de los Ángeles Donoso, Francisca; Universidad de Chile, Cirugia
Keywords:	Histiocitosis de células de Langerhans;, Histiocitosis oral., Histiocitosis multisistémica

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3 **Título:** Manifestación oral de histiocitosis de células de Langerhans, reporte de
4
5 caso.

6
7
8 **Título Inglés:** Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis, case report.
9

10
11
12 **Resumen:**
13

14
15
16
17 La histiocitosis de células de Langerhans corresponde a un trastorno infrecuente
18 caracterizado por una proliferación anómala de células dendríticas tipo
19 Langerhans con capacidad de comprometer diferentes órganos y sistemas,
20 produciendo diversas manifestaciones que comúnmente involucran huesos, piel,
21 linfonodos y pulmón. El compromiso oral es infrecuente y clínicamente se puede
22 observar como una lesión de origen inflamatorio, infeccioso e incluso neoplásica
23 mayormente ubicadas en encía y paladar duro. Se presenta el caso de un
24 paciente adulto con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans hepática
25 que además presenta una lesión en el paladar duro compatible con una
26 manifestación oral de histiocitosis de células de Langerhans. Debido a la baja
27 frecuencia de la enfermedad, sus manifestaciones orales muchas veces son
28 confundidas con úlceras crónicas o enfermedad periodontal, pudiendo ser incluso
29 una manifestación periférica de lesiones centrales de los maxilares.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 **Palabras claves:**
49

50
51
52 Histiocitosis de células de Langerhans; Histiocitosis multisistémica; Histiocitosis de
53 Langerhans en Adultos; Histiocitosis oral.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Abstract:**
4
5
6
7

8 Langerhans cell histiocytosis corresponds to a rare disorder characterized by an
9
10 abnormal proliferation of Langerhans-type dendritic cells with the ability to
11
12 compromise different organs and systems, producing various manifestations that
13
14 commonly involve bones, skin, lymphnodes and lung. Oral involvement is
15
16 infrequent and clinically it can be observed as a lesion of inflammatory, infectious
17
18 and even neoplastic origin, mostly located in the gingiva and hard palate. We
19
20 present the case of an adult patient diagnosed with hepatic Langerhans-cell
21
22 histiocytosis who also presented a lesion in the hard palate, compatible with an
23
24 oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis. Due to the low frequency of the
25
26 disease, its oral manifestations are often confused with chronic ulcers or
27
28 periodontal disease, and may even be a peripheral manifestation of central lesions
29
30
31 of the jaws.
32
33
34
35
36
37

38 **Key words:**
39

40 Langerhans-cell histiocytosis; Multisystemic histiocytosis; Adults Patients with
41
42 Langerhans histiocytosis; Oral histiocytosis
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introducción:

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), corresponde a un trastorno caracterizado por una proliferación anómala de células dendríticas tipo Langerhans con capacidad de infiltrar diferentes órganos y sistemas, produciendo diversas manifestaciones que comúnmente involucran huesos, piel, linfonodos y pulmón.(1,2)

Su etiología y fisiopatología son desconocidas. Se postula que podría ser un proceso inmune reactivo a un desbalance en la presentación antigénica aunque recientemente la idea de una naturaleza más bien neoplásica ha ganado fuerza debido al hallazgo de mutaciones en el gen BRAF presentes en mas del 50% de los casos de HCL y al descubrimiento de una diferenciación anómala de precursores de células dendríticas.(3) Si bien es posible encontrarla tanto en niños como en adultos, la incidencia en estos últimos es bastante baja afectando a 1 caso por millón de habitantes y principalmente a pacientes de sexo masculino en una proporción de 2:1.(4)

En cuanto a sus manifestaciones clínicas, la HCL puede involucrar diferentes órganos, por lo que sus signos y síntomas son heterogéneos. Los tejidos mayormente afectados son los huesos, seguidos por la piel, donde se manifiesta como erupciones eritematosas seborreicas o pápulas pardo-rosáceas. En el territorio maxilofacial, existe compromiso óseo máxilo-mandibular en el 10-20% de los casos. Las manifestaciones en tejidos blandos orales son infrecuentes. (2)

1
2
3
4
5 Se presenta un caso de HCL en un paciente evaluado y tratado en el Hospital San
6 Juan de Dios, Chile. Se realiza una revisión de la literatura y se discuten sus
7 principales características clínicas haciendo énfasis en las lesiones del territorio
8 máxilo facial.
9

10 11 12 13 14 15 16 17 **Caso Clínico:** 18

19
20
21 Paciente sexo masculino de 38 años hospitalizado por compromiso hepático
22 asociado a histiocitosis es derivado para evaluación de lesión en paladar duro de 5
23 meses de evolución, aparición súbita y molestias a la palpación.
24
25
26
27
28
29

30
31 Dentro de sus antecedentes médicos refiere histiocitosis pulmonar que se inició
32 cuando el paciente tenía 30 años manejada inicialmente con prednisona durante 2
33 años. Abandona el tratamiento por evolución favorable de los síntomas sin
34 embargo, 1 año más tarde reingresa a tratamiento por presentar disnea asociada
35 a tos seca y compromiso del estado general. Hábito tabáquico durante 15 años,
36 suspendido hace 6 meses.
37
38
39
40
41
42
43
44

45
46
47 Al examen clínico, se evidencia ictericia en piel y conjuntiva ocular, además de
48 múltiples lesiones cutáneas de aspecto seborreico en espalda, extremidades
49 superiores y cuero cabelludo de 3 a 4 mm de diámetro (Figura 1). Intraoralmente
50 se observa ictericia en piso de boca y paladar blando, y zonas leucoplásicas en
51 mucosa yugal, que se desprenden al raspado. Destaca la presencia de una lesión
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 ulcerativa en mucosa palatina en relación con el segundo molar superior izquierdo
4
5 de 8 mm de diámetro mayor, con bordes regulares, leve sintomatología dolorosa al
6
7 tacto y odinofagia (Figura 2).
8
9

10
11
12 Para definir el diagnóstico y el plan de tratamiento, se complementa el examen
13
14 con una radiografía panorámica y periapical de la zona, la cual no aporta
15
16 información relevante. En vista a los antecedentes clínicos del paciente y su
17
18 contexto sistémico, se decide realizar biopsia incisional de la zona para descartar
19
20 posible carcinoma espino celular. Las lesiones blanquecinas de mucosa yugal se
21
22 diagnosticaron como candidiasis pseudomembranosa. Debido al daño hepático del
23
24 paciente se decide tratar de manera tópica con miconazol al 2%, gel, 4 veces al
25
26 día, logrando la remisión de estas mismas al cabo de 2 semanas.
27
28
29
30

31
32
33 El informe histopatológico describió una atrofia epitelial focal ulcerada, con
34
35 moderado infiltrado inflamatorio del corion subyacente (Figura 3A). Destaca un
36
37 infiltrado inflamatorio crónico y agudo con predominio de histiocitos, linfocitos y
38
39 neutrófilos (Figura 3B). Tinción inmunohistoquímica con marcación positiva para
40
41 CD1a (Figura 4A) y langerina (CD207) (Figura 4B) en las células de Langerhans
42
43 presentes en el infiltrado inflamatorio, por lo que es compatible con úlcera en
44
45 mucosa oral con histiocitos positivos para CD1a y langerina.
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discusión:

La HCL dependiendo de su evolución, se puede manifestar como una enfermedad aguda de una alta tasa de mortalidad, o bien presentar un curso crónico y de mejor pronóstico.(5) Producto de su baja incidencia en adultos y el variado compromiso de tejidos, resulta difícil realizar un diagnóstico certero y oportuno de esta enfermedad.(6) Debido a esto la *Histiocyte Society*, realizó un estudio con el fin de evaluar las manifestaciones de esta enfermedad en adultos. En él se evaluaron a 275 pacientes de 13 nacionalidades distintas, donde demostraron que el primer síntoma evidente de la enfermedad ocurre entre los 30 y 33 años, siendo estos a nivel pulmonar y asociados en un 90% al hábito tabáquico antecedentes similares a los presentados por nuestro paciente, quien debutó con histiocitosis pulmonar a los 30 años, cuando aún era fumador activo. (7)

Las manifestaciones maxilofaciales de HCL, ya sea de forma local o multisistémica, son infrecuentes. (1) Lo más común es que involucren a los huesos maxilares, presentándose en un 10-20% de los casos, causando aumentos de volumen y dolor, aunque también se pueden presentar de forma asintomática. (3) Clínicamente pueden variar desde lesiones centrales osteolíticas indoloras hasta lesiones múltiples que pueden llevar a disfunción y fracturas. También pueden invadir tejidos blandos adyacentes, causando lesiones ulcerativas al exteriorizarse. (8,9) En este caso, la presentación es exclusivamente en mucosa masticatoria, pues el examen imagenológico descarta un origen central de la lesión palatina.

1
2
3 Las manifestaciones orales de HCL en tejidos blandos se pueden presentar como
4 el primer signo de HCL localizada o sistémica no diagnosticada, y pueden actuar
5 como indicador temprano de recurrencias. (1) Se ha estimado que en un 50% de
6 los pacientes, una manifestación oral de HCL se presentará como úlceras en
7 mucosa masticatoria, produciendo daños al tejido de soporte, confundándose con
8 enfermedad periodontal. También se pueden presentar como aumentos de
9 volumen, gingivitis, sacos periodontales e incluso pueden simular una herida
10 postquirúrgica. (1,8-10)

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24 Esta heterogeneidad de presentaciones, sumados a una muy baja frecuencia,
25 representan un desafío diagnóstico para el clínico. De acuerdo con la *Histiocyte*
26 *Society*, se requiere del análisis inmunohistoquímico de las muestras biopsiadas
27 para el diagnóstico definitivo de HCL, el cual debe ser positivo para CD1a y
28 CD207, o para anticuerpos inespecíficos como S100. (3)

29
30
31
32
33
34
35
36
37 En nuestro paciente, quien tiene un diagnóstico previo de HCL pulmonar, se
38 presenta como una úlcera dolorosa ubicada en paladar duro, la cual fue positiva
39 para CD1a y S100, por lo que se considera como una manifestación maxilofacial
40 de HCL sistémica.

41
42
43
44
45
46
47
48
49 Con respecto al tratamiento y pronóstico de la enfermedad, este varía de acuerdo
50 con el sitio afectado, extensión de la enfermedad y compromiso órganos vitales.
51 Normalmente el abordaje es multimodal, empleando quimioterapia, radioterapia,
52 corticosteroides, antimetabolitos y cirugía. (1,11-13) Si bien el curso clínico de

1
2
3 HCL puede variar desde cuadros autolimitantes hasta lesiones que causan riesgo
4 de muerte, el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, con tasas de
5 supervivencia a 5 años que varían entre 75 a 100% para pacientes con
6 compromiso multisistémico o local, respectivamente. (3)
7
8
9
10
11
12
13

14 Para el caso de lesiones orales, el tratamiento consiste en terapia periodontal
15 básica, en conjunto con exodoncias para los casos donde exista pérdida severa de
16 tejido óseo de soporte. (3) Se ha visto éxito en el tratamiento de lesiones óseas
17 centrales mediante curetaje e infiltración de corticosteroides intralesionales.(6)
18
19
20
21
22
23
24
25

26 En el presente caso, podemos observar características clínicas de HCL
27 coincidentes a las descritas en la literatura, tales como compromiso cutáneo y oral
28 a causa de HCL pulmonar, en un paciente de 30 años con antecedentes de
29 tabaquismo de larga data. La manifestación oral corresponde a una úlcera
30 ubicada en el paladar, en mucosa masticatoria, no procedente de una lesión
31 central. La biopsia e inmunohistoquímica de la lesión muestran presencia de
32 células de Langerhans en el infiltrado inflamatorio sub-epitelial. Lo anterior, junto al
33 antecedente de histiocitosis multisistémica, permiten considerar a esta úlcera
34 crónica como una manifestación oral de HCL en tejido blando, por lo que se
35 descarta la hipótesis diagnóstica inicial de carcinoma espino celular y se deriva
36 para el tratamiento de su patología de base.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54 **Conclusión:**

55
56
57
58
59
60

1
2
3 La histiocitosis de células de Langerhans corresponde a una enfermedad rara en
4
5 adultos con diferentes presentaciones clínicas y severidades. Generalmente, en
6
7 los tejidos blandos del territorio maxilofacial, se presenta como úlceras crónicas en
8
9 mucosa que pueden generar un cuadro inflamatorio local muy similar a la
10
11 enfermedad periodontal. Debido a esto último, es importante tenerlas en
12
13 consideración al momento de la anamnesis y examen clínico del paciente, para así
14
15 lograr un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de un cuadro clínico
16
17 potencialmente mortal.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Bibliografía:

- 1) AbdullGaffar B, Awadhi F. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis with unusual histomorphologic features. *Ann Diagn Pathol.* 2020;47:151536.
- 2) Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte [Langerhans cell histiocytosis in adults]. *Rev Med Interne.* 2015;36(10):658-67.
- 3) Faustino ISP, Fernandes PM, Pontes HAR, Mosqueda-Taylor A, Santos-Silva AR, Vargas PA, et al. Langerhans cell histiocytosis in the oral and maxillofacial region: An update. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(6):565-71.
- 4) Lian C, Lu Y, Shen S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget.* 2016;5;7(14):18678-83.
- 5) Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dematol.* 2019;17(1):34-44.
- 6) Pipa Vallejo A, Pipa Muñiz M, Pipa Muñiz C, Gangoiti Moratinos Z, Peña González I, Pipa Muñiz I et al. Histiocitosis de células de Langerhans con implicación oral: a propósito de un caso. *Av Odontoestomatol;*2016;32(4):187-93.

1
2
3 7) Emile JF, Abla O, Freitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised
4 classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell
5 lineages. *Blood*. 2016;2;127(22):2672-81.
6
7

8
9
10 8) Bartnick A, Friedrich RE, Roeser K, Schmelzle R. Oral Langerhans cell
11 histiocytosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):91-6.
12
13

14
15
16
17 9) Martínez DSM, Villagrán UJ, Ajqui RR, Cervantes CK. Oral manifestations of
18 Langerhans cell histiocytosis (LHC): Review of scientific literature and case report.
19 *Rev Odont Mex*. 2012;16(2):123-30.
20
21
22

23
24
25
26 10) Annibali S, Cristalli MP, Solidani M, Ciavarella D, La Monaca G, Suriano MM,
27 et al. Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients.
28 *Oral Dis*. 2009;15(8):596-601.
29
30
31

32
33
34
35 11) Lajolo C, Campisi G, Deli G, Littarru C, Guiglia R, Giuliani M. Langerhans's cell
36 histiocytosis in old subjects: two rare case reports and review of the literature.
37 *Gerodontology*. 2012;29(2):e1207-14.
38
39
40

41
42
43
44 12) Morán VE, Durán MC, Orozco CL, García RMT. Histiocitosis de células de
45 Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos . *Dermatología Cosmética,*
46 *Médica y Quirúrgica*. 2018;16(1):36-44.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 13) Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al.
4
5 Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the
6
7 Histiocyte Society. Eur J Cancer. 2003;39(16):2341-8.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Review Only

Relevancia clínica:

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno poco frecuente que puede comprometer diferentes órganos, pudiendo ser potencialmente mortal dependiendo de la estructura afectada. Por sus características clínicas e histológicas es un cuadro clínico de difícil diagnóstico. El compromiso oral es extremadamente infrecuente. Se presenta un caso de un con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica quién presentó una úlcera en mucosa oral, razón por la cual fue derivado cirugía maxilofacial. Por la sospecha clínica de carcinoma espino celular realiza una biopsia, obteniéndose como resultado una manifestación oral de histiocitosis de células de Langerhans en paladar duro.

1
2
3 **Conflictos de Interés y fuente de financiamiento:**
4

5
6 Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses ni fuentes de
7 financiamiento.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Review Only

1
2
3 Imágenes:
4
5
6



28 Figura 1: Lesiones cutáneas de aspecto seborréico presentes en extremidad superior.
29



53 Figura 2: Ulcera en mucosa palatina en relación al segundo molar superior izquierdo.
54 Además se pueden observar placas blanquecinas en mucosa yugal.
55
56
57
58
59
60

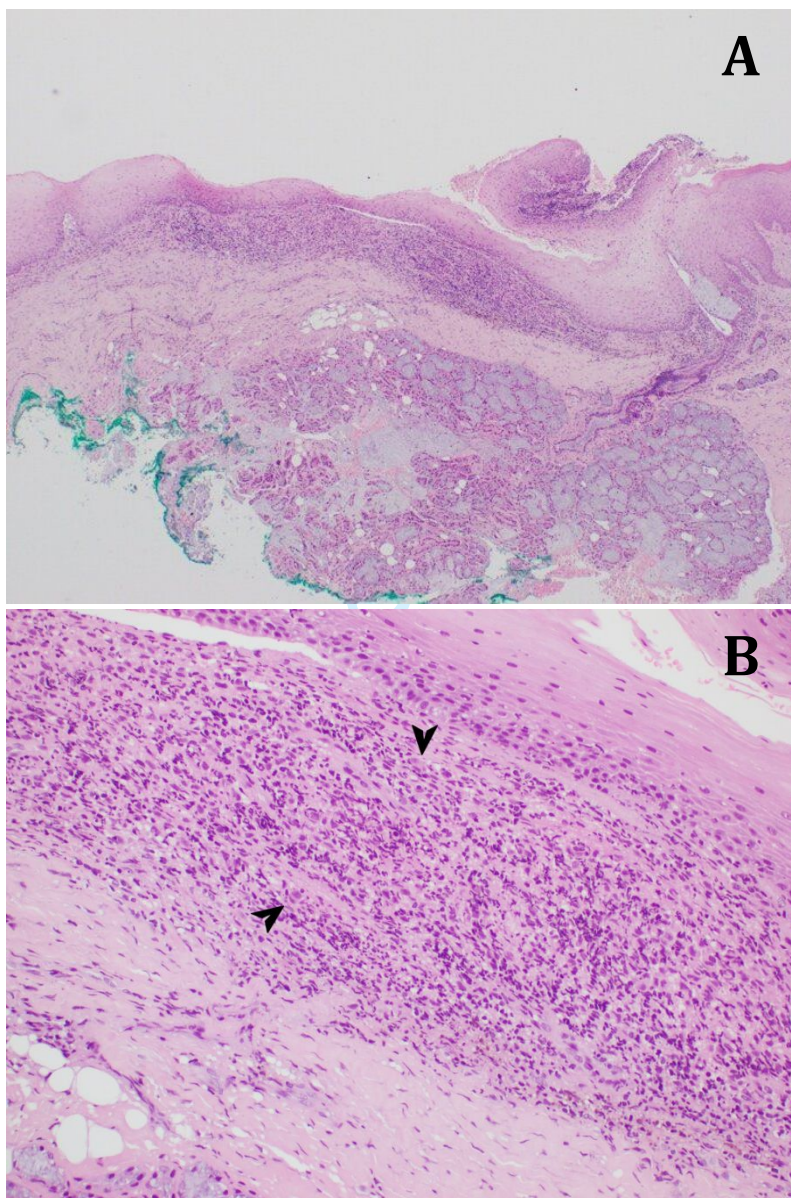


Figura 3: A) Atrofia epitelial con infiltrado inflamatorio sub-epitelial. Tinción con hematoxilina-eosina, aumento 4x. B) Infiltrado inflamatorio crónico y agudo moderado. Se observa presencia de histiocitos en tejido conectivo, indicados con punteros negros. Tinción con hematoxilina-eosina, aumento 20x.

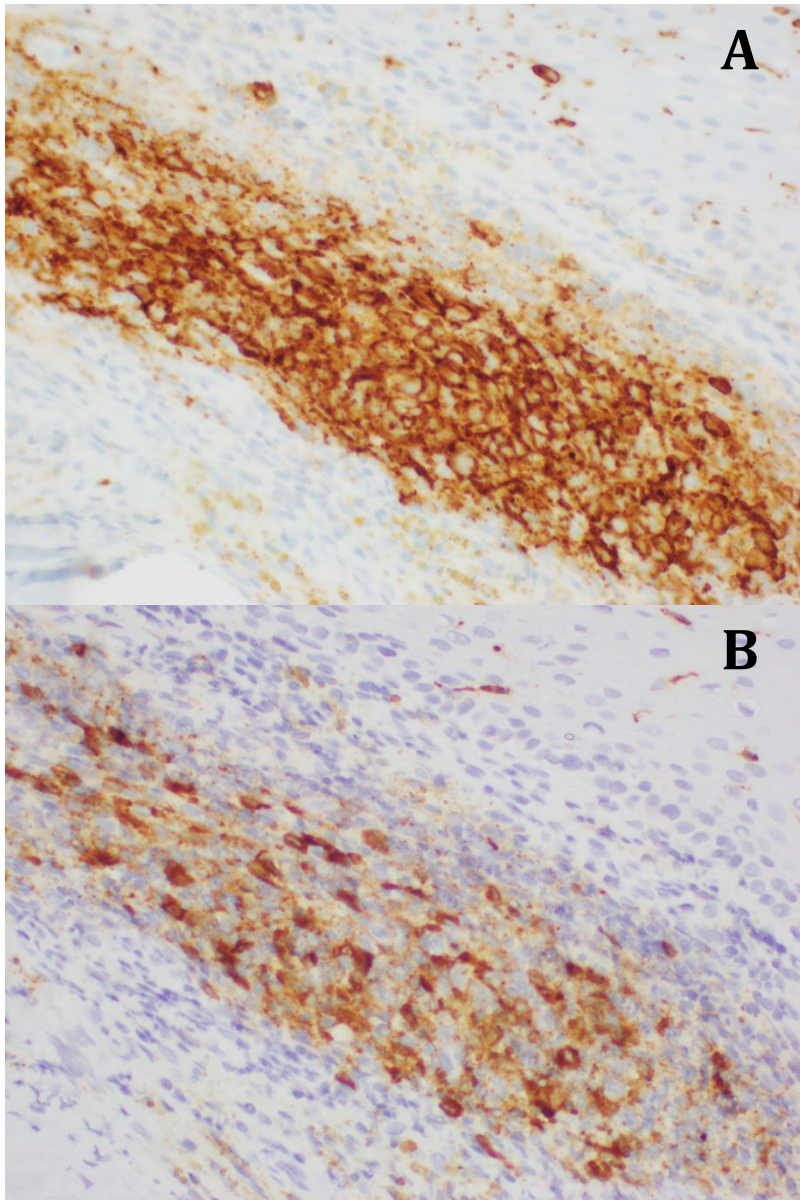


Figura 4: A) Tinción inmunohistoquímica positiva para CD1a. Aumento de 40x. B) Tinción inmunohistoquímica positiva para langerina. Aumento de 40x.