

Histiocitosis de células de Langerhans con implicación oral. A propósito de un caso

Langerhans cell histiocytosis with oral implication. A case report

Pipa Vallejo A*, Pipa Muñiz M**, Pipa Muñiz C*, Gangoiti Moratinos Z*, Peña González I***, Pipa Muñiz I**, Pipa Muñiz A*, González García M***, De Vicente Rodríguez JC***

RESUMEN

La proliferación desordenada de histiocitos muy similares a células de Langerhans da lugar a un tipo de patología que se conoce como histiocitosis de células de Langerhans.

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara, poco frecuente, de etiología no muy clara y que se caracteriza por manifestaciones de variable presentación: desde una afectación de varios órganos o sistemas y con una mortalidad muy elevada, hasta una lesión única, bien sea con compromiso óseo o con patología pulmonar, de favorable evolución, incluso hasta la regresión espontánea.

Es frecuente que exista sólo patología oral o que ésta acompañe al resto de la sintomatología general. A nivel bucal, puede presentar lesiones óseas líticas en un único o en varios puntos; se pueden ver, así mismo, fracturas patológicas de la mandíbula, dolor, úlceras bucales, compromiso periodontal con bolsas periodontales marcadas, acusada movilidad de piezas dentales con pérdida prematura de dientes, erupción precoz de dientes, etc.

Palabras clave: Histiocitosis, células de Langerhans, erupción dental precoz, movilidad dental.

SUMMARY

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disorder of unknown etiology, characterized by disorganized proliferation of histiocytes similar to Langerhans cells.

Variable clinical manifestations are observed in this entity: from acute multisystemic disease, associated with high mortality, to bone or lung lesions of favorable prognosis.

Oral involvement may be present with or without other clinical signs. Osteolytic bone lesions, isolated or multiple areas of the maxilla, pathological mandibular fractures, pain, erythematous ulcerations, periodontal disease that may lead to periodontal deep pockets and alveolar bone loss, dental mobility, premature tooth eruption and premature dental loss may exist as oral manifestations of the disease.

Key words: Histiocytosis, Langerhans cell, premature tooth eruption, dental mobility.

Fecha de recepción: 30 de noviembre de 2015.

Aceptado para publicación: 8 de febrero de 2016.

* Facultad de Odontología de la Universidad de Oviedo.

** Hospital de Cabueñes de Gijón.

*** Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Central de Asturias.

Pipa Vallejo A, Pipa Muñiz M, Pipa Muñiz C, Gangoiti Moratinos Z, Peña González I, Pipa Muñiz I, Pipa Muñiz A, González García M, De Vicente Rodríguez JC. Histiocitosis de células de Langerhans con implicación oral. A propósito de un caso. *Av. Odontostomatol* 2016; 32 (4): 187-193.

INTRODUCCIÓN

El sistema mononuclear fagocítico juega un papel muy importante en el mecanismo inmunológico de defensa del organismo, tanto desde el punto de vista inespecífico como específico del mismo.

A partir de un progenitor celular común CD34+ localizado en la médula ósea, se forman las células del sistema histiocítico, el cual se diferencia hacia dos ramas celulares: monocitos con capacidad fagocitaria y las células dendríticas, con función fundamentalmente presentadora de antígenos.

Las células de Langerhans son células dendríticas intraepidérmicas con unos procesos dendríticos que se extienden entre los queratinocitos y hacia la unión dermoepidérmica. Se localizan sobretodo en la epidermis (en el estrato espinoso) y también en la dermis, pero las podemos encontrar en todo el organismo y migran al ganglio linfático más próximo al detectar antígenos exógenos con el fin de iniciar una respuesta inmediata (1).

Son células con un núcleo lobulado, un citoplasma claro con los característicos gránulos de Birbeck, gránulos vermiformes (con forma de raqueta y sin función conocida). Pueden encontrarse con una densidad de 800 células por milímetro cuadrado. Presentan receptores Fc y C3, pueden fagocitar antígenos, formar complejos epítipo-MHC y migran hacia los ganglios linfáticos próximos en los que presentan estos complejos a los linfocitos T "helper". Participan también en las reacciones de hipersensibilidad retardada (p. ej.: dermatitis alérgica de contacto). El citoplasma de estas células puede actuar como reservorio de HIV en pacientes con AIDS (2).

La proliferación intensa, desordenada y anormal de un tipo de células histiocitarias con un fenotipo muy parecido a células de Langerhans, da lugar a una forma de patología conocida como histiocitosis de células de Langerhans.

Estas células tienen notables similitudes con las células de Langerhans, como los gránulos de Birbeck, proteína S-100, marcadores CD1A, marcadores CD207, pero hay claras diferencias, como carecer de procesos dendríticos, presentar marcadores CD14

y no tener capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T "helper", entre otras.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una patología infrecuente, rara, caracterizada por la proliferación de células histiocitarias en uno o varios órganos de la economía.

La causa de la histiocitosis no está clara. Se piensa en un proceso neoplásico pero, a veces, hay regresiones espontáneas y esto hace que no sea fácil de aceptar esta posible etiología; también se especula con la idea de que la histiocitosis surgiera como respuesta a un antígeno que da lugar a una reacción incontrolada de células histiocitarias, con aparición de macrófagos, eosinófilos, linfocitos T en la zona, lo que va a dar lugar a una respuesta inmunológica muy acusada (3).

Por otro lado, se sabe que la forma pulmonar de la histiocitosis guarda una estrecha relación con el consumo de tabaco o marihuana (4).

Este tipo de histiocitosis puede afectar a un amplio espectro de población, desde la infancia a la edad adulta. El mayor número de casos se presenta entre el primer y cuarto año de vida, fundamentalmente. La incidencia más aproximada se estima que es de 2-4 casos por millón de niños y año. En adultos, la incidencia es de 1-2 casos por millón y año (5).

Tiene una distribución por sexos muy similar, aunque puede existir un ligero predominio de varones sobre las mujeres. Hay una predilección por la raza caucásica (6).

Puede afectar a los huesos como una lesión única; a los pulmones, como una lesión solitaria; a veces, una afectación cutánea o bucal únicamente o, más infrecuente, se presenta con una patología multisistémica, más grave, con implicación de diferentes órganos: piel, huesos, pulmones, ganglios linfáticos, hígado, bazo, SNC, etc. Esta afectación multiorgánica conlleva una evolución más comprometida y un peor pronóstico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un niño de 14 meses que acude al HUCA presentando lesiones cutáneas descamativas en cuero cabelludo y exudativas en pliegues y región perianal.

Se le realiza una biopsia cutánea que da como diagnóstico una HCL. El cuadro está limitado a la piel exclusivamente y se le realiza un tratamiento tópico localmente.

En posteriores revisiones, se diagnostica una gingivitis localizada a nivel del 83,84 (Figura 1).

Con el objeto de determinar si existe relación con el anterior proceso cutáneo, se realiza la correspondiente biopsia de encía marginal del 84 con un procesado de la muestra con hematoxilina-eosina, según técnica estándar, para estudio histopatológico.

Al mismo tiempo, se hace un estudio inmunohistoquímico mediante los marcadores CD1a (antígeno de superficie) y la proteína S-100 específicos de las células de Langerhans.

El resultado del estudio anatomopatológico determinó la presencia de un epitelio escamoso con un infiltrado de células polinucleares y eosinófilos. A nivel del corion, se evidenciaron nódulos compuestos por células de estructura histiocitaria con núcleos vesiculosos, claros, abollonados, algunos con forma irregular a modo de “grano de café” (Figura 2).

El estudio inmunohistoquímico dejó evidencia de positividad para el antígeno de superficie CD1a y para la proteína S-100, determinando efectivamente la repercusión oral de la enfermedad (Figura 3).

Fue clasificado el paciente dentro del tipo de patología de histiocitosis de células de Langerhans multifocal.

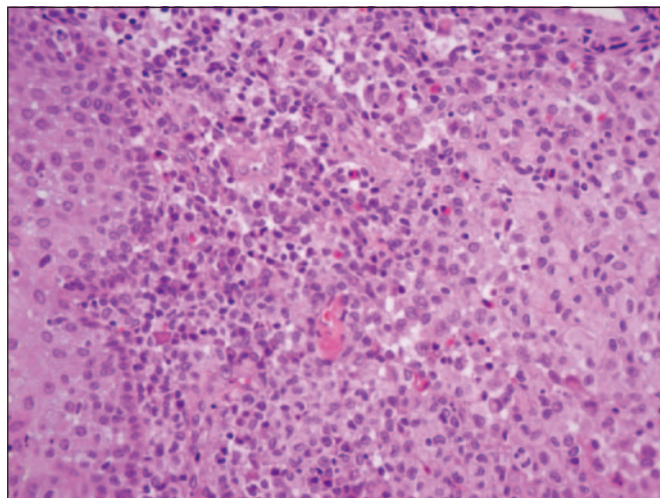


Fig. 2.

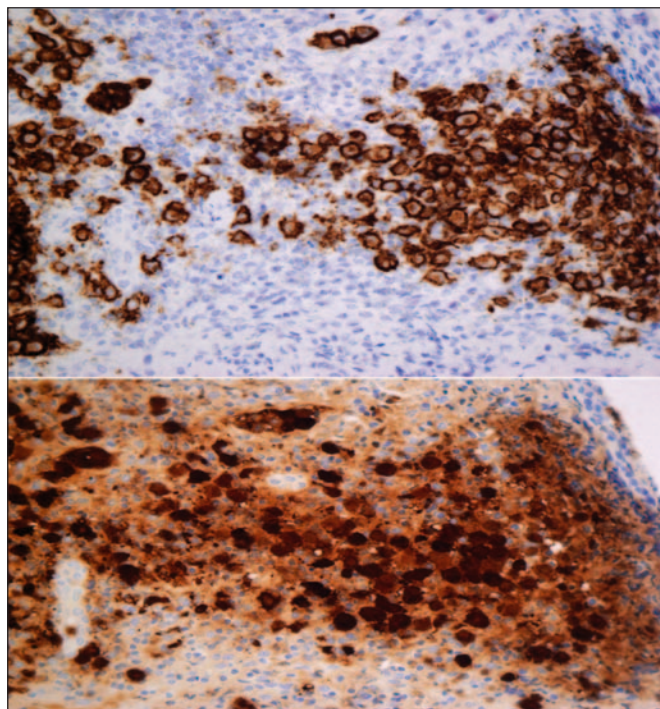


Fig. 3.

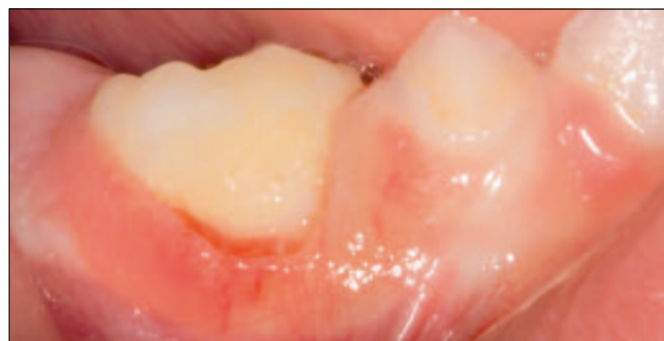


Fig. 1.

DISCUSIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans es un tipo de patología poco frecuente y con un marco muy amplio de presentación clínica.

La HCL, que es la de mayor incidencia en los niños, pertenece al grupo de alteraciones dendríticas, dentro de la división que realiza el grupo de trabajo de la Sociedad de Histiocitosis que clasifica las histiocitosis en:

- a) Histiocitosis que afecta a un solo sistema, bien sea uni o multifocal.
- b) Histiocitosis multisistémica, con implicación de dos o más órganos (7-9).

La implicación ósea es muy frecuente, sobre todo en niños, afectando a cráneo, huesos largos, huesos planos, pelvis, columna vertebral, etc. (10,11).

La presentación clínica puede cursar con distinta expresión dependiendo de la zona afectada. En ocasiones, cursan asintóticamente pero, en general, presentan una tumefacción dolorosa. A nivel craneal, podemos encontrar, según el área afectada: proptosis ocular, otitis (resistentes al tratamiento), sordera, diabetes insípida, etc. (12).

Un alto porcentaje de pacientes con HCL presenta afectación de cavidad oral. En ocasiones, las manifestaciones orales pueden ser el primer signo de HCL o, incluso, la única zona del organismo afectada (13).

El maxilar superior y la mandíbula se pueden ver comprometidos por esta enfermedad, pero es más frecuente la afectación mandibular, sobre todo en adultos. Las lesiones óseas líticas se presentan con frecuencia en rama ascendente y porción posterior del cuerpo mandibular. La afectación ósea de los maxilares puede ser: única, múltiple (sobre todo a nivel alveolar), con esclerosis ósea o con neoformación de hueso.

También se puede ver afectación de la mucosa oral en forma de ulceraciones ovoides, eritematosas, dolorosas a la palpación, principalmente en fondo vestibular y mucosa yugal (14). La infiltración gingival de células de Langerhans puede también causar gingivitis granulomatosa. Frecuentemente se puede observar aumento del tamaño ganglionar y linfadenopatías cervicales.

La pérdida de hueso alveolar conlleva recesiones gingivales, destrucción de encía queratinizada, presencia de bolsas periodontales, tumefacción, dolor

y, todo ello, junto con la pérdida de soporte óseo, trae como consecuencia una mayor movilidad dental, como si fuesen dientes flotantes, desplazamiento de los dientes, erupción precoz de dientes temporales, una dramática e inevitable exfoliación de dientes temporales prematuramente, pudiendo facilitar la erupción ectópica y precoz de molares permanentes (15,16).

El dolor local o irradiado, o síntomas de compresión medular, suele ser la presentación más común en columna. En el caso de huesos largos, el dolor, fracturas patológicas o cojera son relativamente frecuentes.

La afectación cutánea es muy frecuente, a veces la única zona comprometida, aunque en ocasiones progresa y afecta a otros órganos. La localización habitual es en cuero cabelludo, axilas, ingles, áreas flexurales y cuello. Puede verse como dermatitis seborreica, pápulas rosadas, costras, etc. (17-19).

A nivel ganglionar en un 30% de casos aparecen ganglios agrandados, visibles sin más, sobretodo a nivel cervical e ingles.

Es frecuente también la afectación del hígado y bazo en este tipo de patología. Se puede observar una marcada hepatoesplenomegalia, colestasis, ascitis, ictericia, alteraciones bioquímicas notables, etc. Esta afectación puede condicionar el pronóstico dramáticamente.

La patología pulmonar es habitual en adultos y en casos de afectación multisistémica y cursa con tos, fiebre, disnea, etc. Está muy relacionada con el hábito tabáquico cronicado (20,21).

A nivel gastrointestinal, tiene una incidencia excepcional y es más frecuente en niños, pudiendo cursar con dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento, etc.

La médula ósea puede estar comprometida en raras ocasiones, pudiendo cursar con anemia, leucocitopenia, pancitopenia o trombocitopenia, en enfermos con HCL diseminada.

La afectación del eje hipotálamo-hipofisario da lugar a la diabetes insípida, que puede ser la expresión

única o precoz de HCL aunque, por lo general, son pacientes con compromiso craneofacial y enfermedad multisistémica.

Los granulomas de línea media craneal en raras ocasiones pueden dar lugar a panhipopituitarismo por afectación del área hipotálamo hipofisario. También esta afectación del SNC puede dar lugar con mayor frecuencia a hallazgos del tipo: ataxia, disartria, tetraplejía, visión borrosa, etc. Ocasionalmente puede haber déficit de hormona de crecimiento por compromiso pituitario.

Páncreas, tiroides y gónadas pueden presentar infiltrado granulomatoso por células de Langerhans. El timo también puede verse comprometido por el infiltrado histiocitario (22-24).

El diagnóstico de HCL en un caso con una clínica de sospecha, viene dado fundamentalmente por el análisis histológico, microscopía electrónica, inmunohistoquímico y radiología.

Aunque la biopsia puede darnos un diagnóstico de presunción al evidenciar un infiltrado granulomatoso, formado por macrófagos, linfocitos, eosinófilos e histiocitos, con un núcleo grande, plegado, de forma arriñonada, es sin embargo con el microscopio electrónico, donde se ponen en evidencia los típicos gránulos de Birbeck, características de las células dendríticas inmaduras (25).

Mediante análisis inmunohistoquímico se hace el diagnóstico incuestionable. Se determina la proteína S-100 en el citoplasma, y se evidencia la presencia del marcador de superficie CD1a o se determina el marcador CD207, marcador de la langerina, proteína genuinamente específica.

A nivel radiológico, se realiza placa de tórax, TC, RMN. Si existe afectación bucal se llevan a cabo radiografía panorámica, periapical y, en ocasiones, TC para una precisa localización de la lesión ósea (26,27).

En el diagnóstico diferencial, es necesario tener en cuenta la posible afectación de ATM en el transcurso de la histiocitosis y que nos dificulte el diagnóstico. La HCL debe tenerse en cuenta ante la pérdida pre-

coz de dientes temporales, que habitualmente ocurre por caries o traumatismos, o ante la situación de dientes flotantes. Así mismo, las lesiones alveolares y periodontales pueden inducir a error de enfermedad periodontal avanzada o ser similar a una patología periapical de causa periodontal o dentario. Debemos considerar la hipofosfatasa como síndrome de Papillon-Lefevre o la neutropenia clínica.

Hay que tener en cuenta también lesiones óseas de patología benigna o maligna, bien sean del tipo unifocal (displasia fibrosa, mixoma) o multifocal (leucemia, linfoma, sarcoma de Ewing) (6,28).

Con frecuencia, la afectación cutánea en HCL se diagnostica como dermatitis atópica de forma incorrecta (29).

El tratamiento de la histiocitosis va a depender de la extensión y localización de las lesiones, del órgano implicado, de la edad del paciente, que afecte a un solo órgano o a varios, o que exista evidencia de fallo orgánico y se suele sustentar sobre la base de quimioterapia, radioterapia y corticoterapia (30).

De forma habitual, al existir una acusada proliferación celular se puede recurrir a distintos tipos de fármacos antitumorales, siendo, en general, mucho más eficaces que algunos de los tratamientos que se utilizaron en otros etapas con distinta terapéutica, como: inmunoglobulinas, antibióticos, trasplante de médula, etc.

Tras seis semanas de tratamiento ante una pobre o nula respuesta, el pronóstico en estos pacientes es poco favorable. En cambio, los pacientes con afectación multisistémica y con más de dos años de edad, sin compromiso hematopoyético ni de hígado, bazo o pulmones, tenían un 100% de supervivencia.

Las lesiones óseas únicas, en ocasiones, se resuelven espontáneamente. En otros casos, se realiza curetaje o se puede recurrir a fármacos del tipo corticoides, bisfosfonatos, indometacina, radiación a dosis bajas, etc. (31).

A nivel mandibular, si la lesión está aislada y localizada, se puede abordar con éxito con curetaje quirúrgico.

Como norma general en los casos de histiocitosis con afectación oral, es aconsejable la exodoncia de dientes afectados de acusada movilidad, los que evidencien afectación lítica periapical y los que tengan un tipo de sintomatología que aconseje la extracción. Los corticoides intralesionales son útiles en lesiones bien localizadas.

Es conveniente un control exquisito por parte del dentista, estrictas revisiones periodontales con tarrectomía, RAR, normas de higiene oral, mantenimiento, que permita una buena conservación de los dientes y tejidos adyacentes.

Serían aconsejables revisiones periódicas de control en este tipo de patología para mantener una buena salud oral (6, 30).

En niños a nivel cutáneo, a veces se pueden controlar el proceso sin un tratamiento concreto, sólo con revisiones periódicas, por la posibilidad de regresión espontánea. En otras ocasiones, se utilizan corticoides de forma tópica, mostaza nitrogenada tópica (si hay persistencia de placas) o, incluso, corticoterapia vía general. En casos más resistentes al tratamiento, es interesante el uso de mostaza nitrogenada tópica, el láser de CO₂, fotoquimioterapia ultravioleta, talidomida combinada con interferón, etc. (32).

Muchos de los casos de diabetes insípida no son reversibles y se aconsejan tratar con dosis bajas de quimioterapia (33).

En el caso de granulomas en columna vertebral, en el esfenoides o línea media del cráneo, se recurre habitualmente a radioterapia con un éxito razonable y prometedor.

En los casos de afectación multiorgánica con pobre respuesta al tratamiento convencional, se aconseja recurrir a terapias más agresivas, con asociaciones de metotrexato, 6-mercaptopurina con prednisona, etopósido, vinblastina, 2-clorodeoxiadenosina, etc. (34,35).

BIBLIOGRAFÍA

- Gartner LP, Hiatt JL. Histología básica. Elsevier España: Madrid 2011;204-8.
- Ross MH, Wojciech P. Histología: Texto y atlas color con Biología celular y molecular. Médica Panamericana: Madrid 2010. 5ª ed. 4ª reimp.: 489-90.
- Casado E. Aspectos clínicos de la histiocitosis de células de Langerhans. *An R Acad Nac Med* 2012;1:51-65.
- Merglová V, Hrusák D, Boudová L, Mukensnabl P, Valentová E, Hosticka L. Langerhans cell histiocytosis in childhood- Review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42:93-100.
- Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, Pötschger U, Kaatsch P, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer* 2009;45:802-7.
- Madrigal C, Guerrero V, Guisado B, Meniz C. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:E 222-8.
- Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36:354-9.
- Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol* 2009;17: 34-44.
- Schmidt S, Eich G, Hanquinet S, Tschäppler H, Gudinchet F. Extraosseous involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Pediatr Radiol* 2004; 34:313-21.
- Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter J. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:76-81.
- Castellón ML, Fuenzalida C, Barrios JI, Uribe F. Histiocitosis de células de Langerhans localizada en hueso malar. Presentación de un caso. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2011;33(3):114-9.
- Pampin DR, García JA, Arroyo S, González C. Histiocitosis de células de Langerhans orbitaria. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012;34(3):133-9.
- Anniballi S, Cristalli MP, Solidani M, Ciavarella D, La Monaca G, Suriano MM, et al. Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients. *Oral Dis* 2009;15:596-601.
- Milian MA, Bagán JV, Jiménez Y, Pérez A, Scully C, Antoniades D. Langerhans' cell histiocytosis restricted of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:76-9.
- Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a

- review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol* 2003;58:269-278.
16. Nakamura S, Bessho K, Nakao K, Iizuka T, Scott RF. Langerhans' cell histiocytosis confined to the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:989-95.
 17. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:23-9.
 18. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291-5.
 19. Bashir AHH, Lamyaa AM, Al Hassan AM. Langerhans cell histiocytosis (LCH) associated with *Helicobacter pylori* infection. *Clin Rev Opin* 2011;3:45-50.
 20. Aburto M, Capelastegui A. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar en adultos: una vieja desconocida. *Med Clin (Barc)* 2014;143:444-5.
 21. Castillo D, Martín-Arroyo I, Moreno A, Balcells E, Villar A, Vicens V, et al. Grupo CRAMPID. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en adultos: aproximación a la realidad española. *Med Clin (Barc)* 2014;143:433-9.
 22. Diego E, Biagetti B, Iglesias C, González O, Mesa J. Langerhans cell histiocytosis associated with papillary thyroid carcinoma. *Rev Clin Esp* 2014; 214(2): e19-e21.
 23. Raposo L, Anes G, Rodríguez D, García JB. Solution to case 51. Langerhans cell histiocytosis with early multisystemic involvement. *Radiología* 2014;56:94-7.
 24. Herman TE, Siegel MJ. Langerhans cell histiocytosis: radiographic images in pediatrics. *Clin Pediatr* 2009; 48:228-31.
 25. Bechan GI, Egeler RM, Arceci RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cells histiocytosis. *Int Rev Cytol* 2006;254:1-43.
 26. Baltacioglu E, Senel FC, Ozen B, Ofluoglu AD, Ersöz S, Kebudi R, et al. Clinical, pathological and radiological evaluation of disseminated Langerhans' cell histiocytosis in a 30-month-old boy. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36:526-9.
 27. Lau L, Stunman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:607-12.
 28. Kansy K, Juergens P, Krol Z, Paulussen M, Baumhoer D, Bruder E, et al. Odontogenic myxoma: diagnostic and therapeutic challenges in paediatric and adult patients-a case series and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(3):271-6.
 29. Martínez D, Sanz A, Gilaberte Y, Borderías L, Vera J, Ramón JM. Langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Rev Clin Esp* 2015;215(1): e5-7.
 30. García JA, Dean A, Alamillos F, Ruiz JJ, Barrios G, Romero AI, Calderón JM, Valenzuela B. Langerhans cell histiocytosis in the maxilofacialárea in adults. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E145-50.
 31. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Biphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of biphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508-14.
 32. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138:728-34.
 33. Grois N, Potschger U, Prosch H. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-33.
 34. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):2-9.
 35. Ariza SA, Cardona AF, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008;16:178-84.

CORRESPONDENCIA

Adolfo Pipa Vallejo
Facultad de Odontología
Universidad de Oviedo
Asturias

Correo electrónico :pipaadolfo@uniovi.es