

Revista Española de
**Cirugía Oral y
 Maxilofacial**

www.elsevier.es/recom



Caso clínico

Úlcera eosinofílica lingual: un reto diagnóstico de patogénesis controvertida

Beatriz Vera-Sirera^a, José Delhom-Valero^b, M^a Carmen Baquero Ruíz de la Hermosa^b
 y Francisco Vera-Sempere^{c,d,*}

^a Departamento de Estomatología, Universidad de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^d Departamento de Patología, Universidad de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2011

Aceptado el 25 de octubre de 2011

On-line el 29 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Úlcera eosinofílica

Granuloma ulcerativo traumático
 con eosinofilia estromal

Histopatología

Inmunohistoquímica

R E S U M E N

La úlcera eosinofílica, también conocida como granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal, es una infrecuente y benigna lesión ulcerativa de la mucosa oral que presenta una evolución persistente, planteando a menudo diferentes diagnósticos clínicos diferenciales. Su diagnóstico se establece solo a partir del estudio histopatológico, si bien su morfología presenta a menudo características que pueden sugerir al patólogo la existencia de un proceso linfoproliferativo, traduciendo una patogénesis lesional controvertida todavía no bien aclarada.

Comunicamos una observación clínico-patológica de úlcera eosinofílica afectando a una mujer de 76 años de edad. La lesión, de 2,5 cm de diámetro, afectaba al borde lateral lingual, siendo biopsiada en dos ocasiones, presentando tras un seguimiento clínico de 5 meses una evolución cicatricial, programándose actualmente un seguimiento clínico prologando de 24 meses. Se presentan las características morfológicas e inmunohistoquímicas del estudio biopsico, discutiendo las hipótesis patogénicas que esta infrecuente lesión ulcerativa plantea.

© 2011 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Eosinophilic ulcer tongue: a diagnostic challenge controversial pathogenesis

A B S T R A C T

Eosinophilic ulcer, also known as traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia, is a rare and benign ulcerative lesion of oral mucosa that has a persistent progression, often requiring a differential clinical diagnosis. The diagnosis is only established from histopathological studies, which frequently show morphological features that may be suggestive of a lymphoproliferative process, resulting in a controversial pathogenesis that is still not clarified today.

Keywords:

Eosinophilic ulcer

Traumatic ulcerative granuloma
 with stromal eosinophilia

Histopathology

Immunohistochemistry

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fco.jose.vera@uv.es (F. Vera-Sempere).

1130-0558/\$ – see front matter © 2011 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.maxilo.2011.10.005

We report the clinical and pathological observations of an eosinophilic ulcer affecting a woman 76 year-old woman. A biopsy was performed twice on a 2.5 cm diameter ulcer affecting the lingual edge. After a clinical follow-up of 5 months, a self-limiting course with the production of a scar was verified. She has currently been scheduled for an extended 24-month clinical follow-up. The morphological and immunohistochemical features found in the biopsy study are presented, and the pathogenesis hypothesis of this uncommon ulcerative lesion is discussed.

© 2011 SECOM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La úlcera eosinofílica (UE), también conocida como granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal (acrónimo inglés TUGSE) y como enfermedad de Riga-Fede en su forma de presentación pediátrica¹, es una infrecuente y autolimitada lesión ulcerativa de la mucosa oral.

La afección generalmente se presenta como una úlcera lingual, y menos frecuentemente como úlcera labial o en otras localizaciones orales². Su instauración es rápida, presentando a menudo bordes indurados. La lesión cursa con una evolución persistente durante varias semanas o meses, pudiendo sugerir clínicamente diferentes procesos y fundamentalmente una lesión neoplásica³⁻⁵, dada la ausencia de cicatrización tras un tratamiento conservador.

El diagnóstico de la UE se establece siempre tras el estudio histopatológico. Este estudio no está exento de dificultades, obligando a veces a la realización de varias biopsias con análisis inmunohistoquímicos o moleculares suplementarios. La lesión puede ser confundida⁵, dada la presencia de elementos mononucleados atípicos CD30+⁶⁻⁸, con un proceso linfoproliferativo maligno, aspecto que debe descartarse tras un seguimiento clínico prolongado^{4,7} de al menos 12-24 meses⁷, o mediante análisis de monoclonalidad^{6,7}. Debe evitarse siempre el realizar sobretratamientos de la lesión⁴, dada la escasa tasa de recurrencia^{4,8} y la baja agresividad biológica tras seguimientos clínicos prolongados^{7,8}. Esta escasa agresividad incluso se ha comprobado en las lesiones dotadas de monoclonalidad, las cuales se comportan de forma similar a la denominada papulosis linfomatoide cutánea⁵.

La etiología y patogénesis de esta lesión no está bien aclarada, ya que el antecedente traumático se constata en menos del 50% de las observaciones¹, no pudiendo considerar este efecto causal como único o exclusivo, indicándose otros factores etiológicos tales como el stress⁹, infección por virus de Epstein-Barr¹⁰, efecto tóxico local¹¹, o bien un puro carácter lesional reactivo^{4,5,7,11} frente a muy diversos estímulos o agresiones mucosas.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 76 años de edad remitida desde su centro de especialidades, por presentar un amplia ulceración (fig. 1A) de 2,5 cm de diámetro mayor afectando al borde lateral izquierdo lingual. Se nos indica que la ulceración se inició de forma brusca hacía un mes y medio, aumentando rápidamente de tamaño.

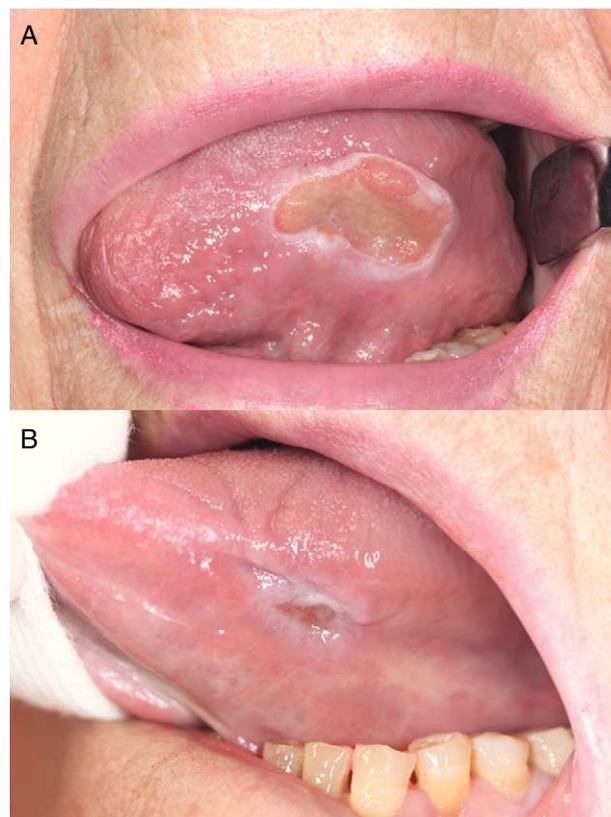


Figura 1 – Imágenes clínicas de la evolución de la lesión ulcerosa lingual, al mes y medio (A) y al quinto mes de evolución (B).

La paciente refería diversos antecedentes clínicos de hipertensión (en tratamiento con torasemida y captopril), dislipemia (en tratamiento con estatinas), depresión, estreñimiento crónico, osteoporosis (en tratamiento desde hace varios años con ácido alendrónico, 10 mg/día) y mielopatía de canal medular (en tratamiento analgésico discontinuo con tramadol).

Tras la inspección clínica de la lesión ulcerativa lingual y ante la sospecha de una posible neoplasia lingual, se procedió a realizar una biopsia incisional del borde ulceroso. La biopsia fue diagnosticada de úlcera lingual con eosinofilia, sin apreciarse inclusiones virales, estructuras fúngicas o signos de malignidad, que explicaran la existencia de la ulceración.

Tras realizar la biopsia, que descartó crecimiento neoplásico, se valoró la posible existencia de una causa traumática crónica que justificara la lesión ulcerosa lingual. En este sentido se realizó una exodoncia de la pieza 36, que

presentaba una amplia lesión destructiva cariosa, no susceptible de tratamiento conservador. Igualmente se indicó suspender el tratamiento con ácido alendrónico, citando a la paciente para controles sucesivos. Al mes de evolución se comprobó la persistencia de la úlcera con aumento de su diámetro, realizándose entonces de nuevo una segunda biopsia ahora del borde anterior ulceroso.

El estudio morfológico e inmunohistoquímico mostró una lesión ulcerativa lingual de carácter penetrante, que alcanzaba el plano muscular lingual (fig. 2A). Existía una intensa neoangiogénesis, con vasos inmunorreactivos frente a CD105, observándose un infiltrado inflamatorio polimorfo con una frecuente presencia de eosinófilos, así como de elementos mononucleados, en ocasiones de hábito histiocítico, con núcleos atípicos (fig. 2B), con frecuente nucléolo, revelando a menudo un fenotipo linfocitario T (CD3+) (fig. 2C), con inmunomarcaje para CD30+ (fig. 2E). Existían igualmente elementos de carácter macrofágico/histiocítico (CD68+) y una población de células fusiformes de aspecto miofibroblástico, con reactividad para el F-XIIIa (fig. 2D). El índice de proliferación celular (Ki67+) era elevado en el lecho de la lesión ulcerativa, apreciándose marcaje nuclear en el 20% de las células mononucleadas CD30+. Con todos estos datos se emitió el diagnóstico de úlcera eosinofílica lingual con elementos mononucleados atípicos CD30+, concordante con TUGSE, recomendando control evolutivo prolongado de la paciente.

Tras realizar controles mensuales de la paciente, al 5.º mes de evolución tras la 2.ª biopsia, se constató una reducción notable del tamaño de la lesión con una evolución cicatricial (fig. 1B), que fue progresivamente reduciendo su diámetro hasta casi su completa desaparición en el momento actual. La paciente continúa acudiendo a controles clínicos de carácter trimestral programados a largo plazo, hasta completar un seguimiento de 24 meses.

Discusión

La UE es una infrecuente patología ulcerativa benigna de la mucosa oral cuya etiología y patogenia continúa hoy sin estar debidamente aclarada¹⁻¹¹, a pesar de ser conocida esta lesión desde 1956 en sujetos adultos con la primera descripción realizada por Poffoff^{5,11}, y en la población pediátrica desde finales del siglo XIX bajo la denominación de enfermedad de Riga-Fede^{5,11}.

En la década de los ochenta, Elzay¹ propuso considerar a la UE y a la enfermedad de Riga-Fede como una única entidad (con la denominación de granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal-TUGSE-), presentando la entidad dos picos de incidencia: uno en la edad infantil (en los dos primeros años de vida) y un segundo pico en la 6.ª - 7.ª década de la vida¹¹. Sin embargo ambos procesos, UE y enfermedad de Riga-Fede, han recibido históricamente y de forma alternativa muy diversas denominaciones (granuloma eosinofílico diutinum, granuloma traumático, granuloma histiocítico atípico, pseudolinfoma ulcerado lingual, úlcera sublingual infantil, granuloma sublingual, lesión reparativa de la lengua)^{5,10,11}, lo que ha contribuido a aumentar la confusión acerca del carácter y la naturaleza de esta lesión ulcerativa.

La UE o TUGSE se va a caracterizar por ser una lesión de carácter autolimitado¹⁻¹¹, manifestada como una úlcera oral de instauración rápida y curso persistente. Su tamaño es variable (desde pocos mm a varios cm) y con bordes indurados, estando generalmente localizada en la lengua, aunque puede acontecer en otras localizaciones orales (labio inferior, encía, mucosa bucal y vestibular)^{2,8}. Su aparición rápida y su persistencia plantea diversos diagnósticos sin poder excluir la existencia de un crecimiento neoplásico^{3-6,8}, habiéndose realizado en ocasiones tratamientos excisionales agresivos, que deben ser siempre evitados⁴.

Con respecto a su etiología, se ha indicado el factor traumático^{1,6}, el stress⁹ o la existencia de posibles infecciones virales¹⁰. El factor traumático no siempre queda constatado¹, si bien es aconsejable el descartar siempre la posible existencia de prótesis mal ajustadas o de reparaciones dentales, que actúen como un factor traumático crónico causante de la lesión, y cuando se sospechen, como ocurrió en nuestra observación, actuar corrigiendo el posible factor traumático. Es de interés excluir también cualquier causa infecciosa o tóxica-medicamentosa que puede haber actuado como agente causal. Así en nuestra observación procedimos a retirar un tratamiento prolongado con ácido alendrónico, dada la asociación de la ingesta inadecuada de este fármaco con lesiones ulcerativas orales¹².

El diagnóstico se establece siempre a partir del estudio histopatológico que muestra una ulceración no carcinoma-tosa, con un infiltrado inflamatorio polimorfo, dotado de una abundante eosinofilia que se extiende hasta alcanzar planos profundos de la úlcera¹⁻¹¹. En este sentido se ha señalado que los eosinófilos presentes en la UE son defectuosos en la producción de TGF¹⁴, indicándose que esta podría ser la causa de la cicatrización tan tardía de las lesiones.

Además de todo ello, el estudio histopatológico puede arrojar datos que causen confusión al patólogo, al constatare la presencia de elementos mononucleados atípicos, de talla grande, y con actividad proliferativa marcada en el fondo de la úlcera, como ocurrió en nuestro caso; debiendo asimismo establecer un diagnóstico diferencial con todo el espectro de lesiones ulcerativas mucosas que pueden cursar con eosinofilia⁶.

Las células mononucleadas atípicas de la UE a menudo presentan un inmunofenotipo de células T⁷, con expresión asimismo de CD30+^{5,6,8,10,15} y un índice de proliferación elevado (20 al 70%)⁶, si bien también se detectan elementos histiocíticos (CD68+)¹³ y elementos fusiformes inmunoreactivos al F-XIIIa+¹³, tal como pudimos comprobar en nuestra observación.

Por otra parte, la hipótesis de que esta lesión este constituida en realidad por una proliferación de células linfocitarias T, CD30+ se ha visto reforzada en algunas observaciones de UE con resultado positivo en el estudio molecular de clonalidad de células T^{6,7,15}, lo que permitiría clasificar a estas lesiones como procesos linfoproliferativos de células T de bajo grado de malignidad^{6,7,15}.

La existencia de un estudio de clonalidad positivo para células T, sin embargo, no indica necesariamente malignidad de células T, ya que este dato se ha descrito en lesiones benignas o de carácter reactivo⁸. De hecho se han descrito observaciones de UE con células T CD30+ y con clonalidad

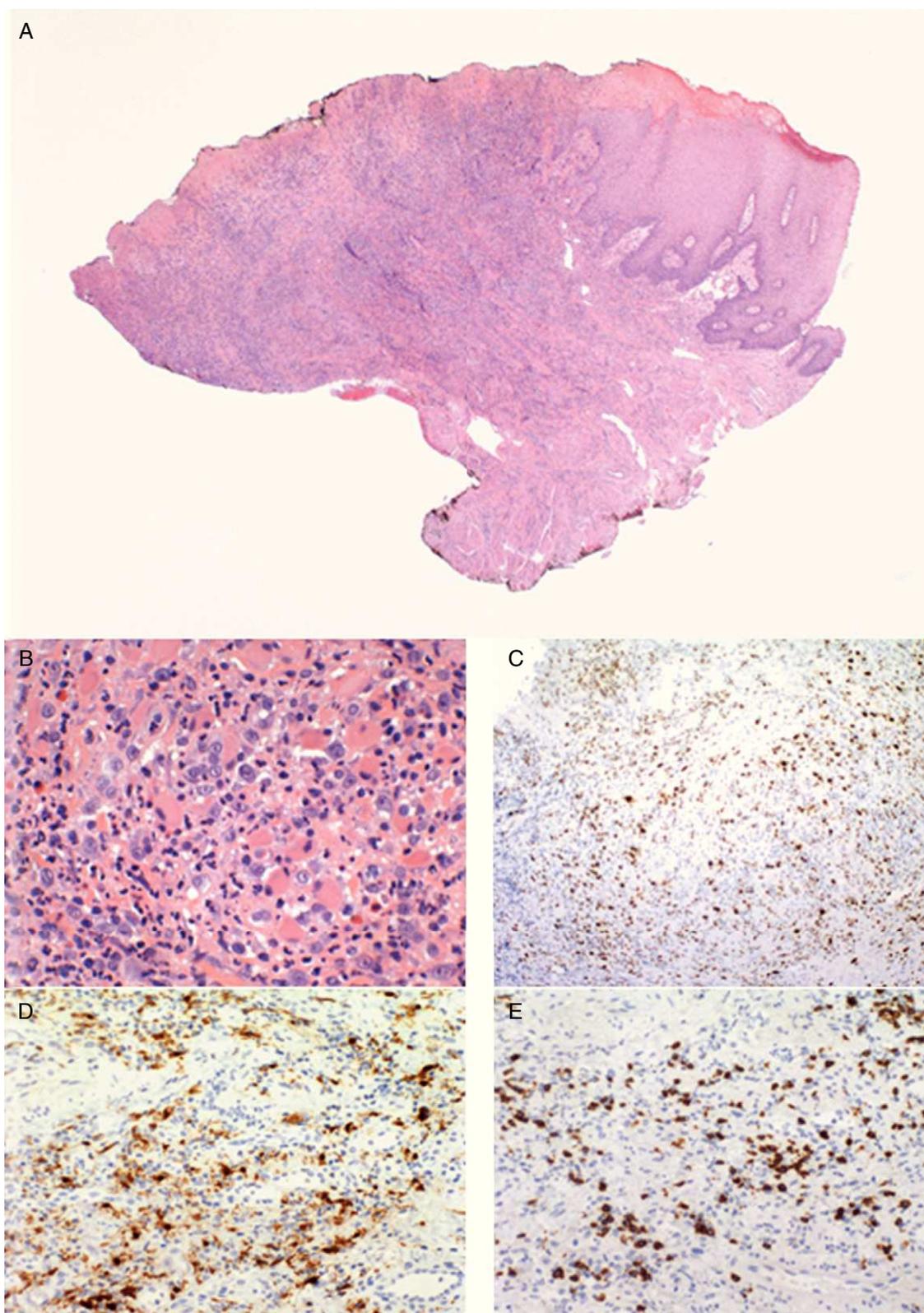


Figura 2 - Estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Visión panorámica de la lesión ulcerativa lingual de carácter penetrante (A), mostrando un infiltrado inflamatorio polimorfo con abundantes eosinófilos y células mononucleadas atípicas en el lecho de la úlcera (B), con reactividad para CD3+ (C) y expresión de CD30+ (E) a nivel de las células mononucleadas atípicas, apreciándose asimismo una población de elementos fusiformes inmunorreactivos al F-XIIIa (D), (H&E 25 y 250x) (CD3, F-XIIIa y CD30, 100x).

positiva que, tras un seguimiento prolongado de hasta 6 años⁸, no han mostrado fenómenos de recurrencia o de enfermedad sistémica linfoproliferativa^{5,8}.

Conclusión

El mensaje final por lo tanto en el manejo clínico de la UE es que se trata de una lesión ulcerativa benigna, de carácter auto-limitado y que el hecho de encontrar células mononucleadas atípicas de estirpe T y con positividad para CD30+ no implica el considerar a la lesión como un proceso dotado de agresividad biológica. Por lo tanto, es necesario que el patólogo y el clínico conozcan las características estructurales de esta lesión, debiéndose evitar el realizar sobretratamientos de las mismas. Es siempre aconsejable el realizar un seguimiento prolongado de los pacientes⁸, controlando la evolución clínica de la lesión, y este seguimiento debe ser más riguroso y estricto en aquellos casos en los que se demuestre un carácter de clonalidad en la población de células T.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elzay RP. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede disease and traumatic eosinophilic granuloma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55: 497-506.
2. Sklavounou A, Laskaris G. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1984;58:431-6.
3. Kumar SKS, Dhyllon A, Sedghizadeh PP. Indurated tongue lesion. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:159-61.
4. Boffano P, Gallesio C, Campisi P, Rocca F. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the retromolar region. *J Craniofac Surg.* 2009;20:2150-2.
5. Segura S, Romero D, Mascaro Jr JM, Colomo L, Ferrando J, Estrach T. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: another histological simulator of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol.* 2006;155:460-3.
6. Alobeid B, Pan LX, Milligan L, Budel L, Frizzera G. Eosinophil-rich CD30+ lymphoproliferative disorder of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:43-50.
7. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S, Yahalom R, Rosenbaum H, Okon E, et al. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. A reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:522-9.
8. Salisbury CL, Budnick SD, Li S. T-cell receptor gene rearrangement and CD30 immunoreactivity in traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:722-7.
9. Ribeiro ALR, Oliveira Mendes FR, Alves Jr SM, Pinheiro JJV. Eosinophilic ulcer. The role of stress-induced psychoneuroimmunologic factors. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15:179-82.
10. Abdel-Nasser MB, Tsatsou F, Hippe S, Knolle J, Anagnostopoulos I, Stein H, et al. Oral eosinophilic ulcer, an Epstein-Barr virus-associated CD30+ lymphoproliferation? *Dermatology.* 2011;222:113-8.
11. Segura S, Pujol RM. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a distinct entity or a non-specific reactive pattern? *Oral Dis.* 2008;14:287-95.
12. Kharazmi M, Sjöqvist K, Rizk M, Warfvinge G. Oral ulcer associated with alendronate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 2010;110:e11-3.
13. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS. Oral traumatic granuloma. Characterization of the cellular infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:723-7.
14. Elovic AE, Gallagher GT, Kabani S, Galli SJ, Weller PF, Wong DT. Lack of TGF-alpha y TGF-beta 1 synthesis by human eosinophils in chronic oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 1996;81:672-81.
15. Agarwal M, Shenjere P, Blewitt RW, Hall G, Sloan P, Pigadas N, et al. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder of the oral mucosa: an indolent lesion: report of 4 cases. *Int J Surg Pathol.* 2008;16:286-90.