



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

TRABAJO TERMINAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO:

**“GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES
AGRESIVO EN LA TOTALIDAD DEL CUERPO MAXILAR:
TRATAMIENTO CON INFILTRACIÓN DE TRIAMCINOLONA
INTRALESIONAL Y CURETAJE QUIRÚRGICO”**

PRESENTA:

C.D. RAÚL MENDOZA GARCÍA

ASESORA: DRA ANA MARÍA NIETO MUNGUÍA

ASESOR UNAM: DR HERNÁN CASTILLA CANSECO

Handwritten signature and stamp of Dr. Hernán Castilla Canseco, Cirujía Maxilofacial, Ced. Prof. 4644161, Ced. Esp. 72871884. Includes handwritten number 110-50.



GRANULOMA CENTRAL DE CELULAS GIGANTES AGRESIVO EN LA TOTALIDAD DEL CUERPO MAXILAR: TRATAMIENTO CON INFILTRACIÓN DE TRIAMCINOLONA INTRALESIONAL Y CURETAJE QUIRÚRGICO.

*Raúl Mendoza García, **Ana María Nieto Munguía

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud define al granuloma central de células gigantes (GCCG) como una lesión osteolítica benigna, localmente agresiva de los maxilares, caracterizada por la presencia de células gigantes de tipo osteoclasto en un estroma vascular. Diversos autores han clasificado al GCCG en agresivo y no agresivo; basándose en síntomas clínicos y las características radiográficas. Las no agresivas suelen ser de crecimiento lento, asintomáticas, sin expansión o perforación de corticales ni afectación de los dientes adyacentes. Mientras que las agresivas pueden presentar dolor, crecimiento rápido, ocasionar expansión y/o perforación de corticales e invasión del tejido periférico, reabsorción radicular de los dientes relacionados y tener un alto índice de recurrencia posterior al curetaje quirúrgico, llegando a ser hasta el 30% de todos los casos. El tratamiento con esteroides está basado en la apariencia microscópica entre el GCCG y la sarcoidosis, ya que estos medicamentos tienen un efecto directo sobre la formación y la actividad de los osteoclastos, estimulando la proliferación y diferenciación de los precursores de esas células e inhibiendo la actividad de los osteoclastos maduros. Se presenta el caso de paciente femenino de 35 años de edad, la cual presentaba un GCCG de tipo agresivo en el maxilar de lado derecho, el cual fue tratado mediante la infiltración de triamcinolona, siguiendo el protocolo de Jacoway y posteriormente enucleación y curetaje quirúrgico, con control a un año sin datos de recidiva.

Palabras clave: Granuloma central de células gigantes, triamcinolona, enucleación

*Residente de Cirugía Maxilofacial del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E.

**Cirujana Maxilofacial, adscrita al servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E.

Abstract

The World Health Organization defines central giant cell granuloma (CGCG) as a benign osteolytic lesion, aggressive locally of jaws, characterized by the presence of type osteoclast giant cells in a vascular stroma. Low growth, asymptomatic, expansion of corticals without perforations and damage at adjacent teeth. About 30% present aggressive type, characterized by quick growth, size up to five centimeters or more, painful, with perforation of corticals, invasion of soft tissue and radicular absorption. These lesions can be classified as aggressive and non-aggressive. The aggressive lesions type are painful with high incidence of recurrence after surgery curettage. The treatment with steroids is based on the appearance between CGCG and sarcoid. Steroids affect directly on formation and activity of osteoclasts stimulating the proliferation and differentiation of precursor of these cells and blocking the activity of mature osteoclasts. This case presents a female of 35 years old with aggressive CGCG in her right maxillary, successfully treated by infiltration of triamcinolone and surgery curettage, without evidence of recurrence after one year of treatment.

Key words: central giant cell granuloma, triamcinolone, enucleation

INTRUDUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define al granuloma central de células gigantes (GCCG) como una lesión osteolítica benigna, localmente agresiva de los maxilares, caracterizada por la presencia de células gigantes de tipo osteoclasto en un estroma vascular. Representa el 10% de todos los tumores benignos de la mandíbula, siendo más frecuente en pacientes femeninos y en personas menores de 20 años. Estas lesiones son más frecuentes en la región anterior de la mandíbula. La presencia de lesiones múltiples se relaciona con los síndromes de LEOPARD, Noonan o Neurofibromatosis tipo 1¹.

El granuloma central de células gigantes afecta aproximadamente 1.1 por cada millón de habitantes, existe una ligera predilección por el sexo femenino: con 1.25 contra 1.05 casos por millón de habitantes. Esta patología ocurre preponderantemente durante las primeras tres décadas de la vida, con un pico de incidencia entre los 10 y los 19 años. También se presenta con una predilección por la mandíbula casi dos veces más².

Jaffe lo describe por primera vez en 1953 y lo consideró inicialmente como una reacción local reparativa del hueso debido a inflamación, trauma local o hemorragia.³ La etiología del GCCG es incierta, algunos autores lo describen como una lesión inflamatoria, mientras que otros lo han considerado como una lesión neoplásica por su comportamiento agresivo.⁴ Worth intentó probar la teoría anterior con evidencia radiográfica.⁵

Los GCCG puedan tener características clínicas e imagenológicas diversas, Choung ha clasificado al GCCG en agresivo y no agresivo. Las lesiones no agresivas suelen ser asintomáticas, de crecimiento lento, expansión de corticales sin perforación ni afectación de los dientes adyacentes. Mientras que las lesiones agresivas representan alrededor del 30% y se caracterizan por dolor, crecimiento rápido, tener un tamaño superior a 5 cm, expansión y perforación de corticales con invasión del tejido periférico y reabsorción radicular; además, tienen un alto índice de recurrencia posterior al curetaje quirúrgico.⁶

Histológicamente se caracteriza por una proliferación de células poligonales y mononucleares en forma de huso no encapsuladas, con células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto en un fondo vascular y depósitos de hemosiderina.¹

Los fibroblastos de los GCCG son responsables de la secreción de citoquinas, que envían señales para la transformación de monocitos en células gigantes multinucleadas. Estas células gigantes multinucleadas son de tipo osteoclasto⁷.

Existen diferentes abordajes terapéuticos dependiendo de la clasificación del granuloma central de células gigantes. Para el tipo no agresivo, el curetaje generalmente es una buena opción. Sin embargo, para el tipo agresivo la enucleación o curetaje, presentan una recurrencia de hasta el 70%.^{8,9,10} Diferentes estrategias terapéuticas para manejar el tipo agresivo se han propuesto como: resección en bloque con márgenes de seguridad de 0.5cm, infiltración de corticoesteroides, terapia con calcitonina y alfa interferón por su efecto antiangiogénico¹¹.

Se cree que los esteroides inhiben a las células gigantes, a través de la proteasa lisosomal evitando así la reabsorción ósea, además los esteroides inducen la

apoptosis de las células parecidas a los osteoblastos, por lo que estos dos mecanismos explican el cese de la reabsorción ósea.^{12,13}

La calcitonina ha sido usada con éxito en el tratamiento del GCCG. Su uso se basa en la apariencia histológica del GCCG con el tumor pardo del hiperparatiroidismo, donde se usa como tratamiento debido a las propiedades antagonistas de la calcitonina con la paratohormona. Se considera que las células gigantes tienen receptores de calcitonina, por lo que al unirse a la calcitonina exógena pueden inhibir la formación de osteoclastos y por lo tanto la destrucción del tejido óseo. El protocolo de tratamiento consiste en la infiltración de 100 unidades internacionales de calcitonina por vía subcutánea diariamente por 18 meses¹⁴.

Por otra parte, el tratamiento con alfa interferón se basa en la supresión de los factores de crecimiento que podrían reducir la angiogénesis. La terapéutica consiste en la administración subcutánea y el monitoreo constante del factor de crecimiento fibroblástico en la orina. Algunos protocolos sugieren iniciar con el tratamiento quirúrgico, seguido de al menos 6 meses de terapia con alfa interferón. Este tratamiento demuestra poca recurrencia y disminuye los efectos indeseables como lupus eritematoso inducido por medicamentos, pancreatitis, fiebre, fatiga y síntomas similares al resfriado¹⁵.

Los inhibidores del receptor activador del factor nuclear Kappa – β se han desarrollado como una alternativa para el tratamiento del GCCG, ya que inhiben a los osteoclastos; sin embargo, los reportes que refieren buenos resultados sólo se han hecho en huesos largos y los estudios en los maxilares aún no han sido significativos¹⁶.

Diferentes efectos adversos han sido reportados durante las intervenciones farmacológicas, excepto en la infiltración de corticoesteroides. La calcitonina en espray nasal es mejor tolerada que cuando se infiltra de manera subcutánea y puede provocar efectos como: epistaxis, náusea y vómito; dichos efectos se autolimitan y regularmente no requieren el cese de la terapia. El interferón mostró más toxicidad, dando efectos como: hipotiroidismo, depresión y alteraciones en los estudios de sangre (neutropenia y aumento en la transaminasa).¹⁷

La literatura reporta que el tratamiento con esteroides está basado en la apariencia microscópica entre el GCCG y la sarcoidosis. Soportado por un estudio con dexametasona sobre osteoclastos, Hirayama afirma que estos medicamentos tienen un efecto directo sobre la formación y la actividad de los osteoclastos, estimulando la proliferación y diferenciación de los precursores de esas células e inhibiendo la actividad de los osteoclastos maduros.¹⁸

La infiltración intralesional de esteroide en GCCG fue reportada por primera vez por Jacoway y cols., en 1988.¹⁹ En 1994, Terry y Jacoway²⁰ introdujeron el protocolo de tratamiento utilizando una infiltración semanal de una mezcla en partes iguales de acetonido de triamcinolona (10mg/ml) y un anestésico local (bupivacaína 0.5% con epinefrina al 1:200000). La dosis recomendada es 2 ml por 2 cm de radiolucidez y la inyección debe realizarse en diferentes zonas de la lesión por al menos 6 semanas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 35 años de edad, la cual se presenta en junio de 2017 con aumento de volumen asintomático en la región geniana derecha, de aproximadamente 4 meses de evolución.

A la exploración clínica presentaba ligera asimetría facial a expensas de aumento de volumen en región nasogeniana derecha de aproximadamente 4 x 4 centímetros, sin cambios en la piel. Intraoralmente se observó pérdida de fondo de repliegue mucogingival debido al aumento de volumen que abarcaba desde la zona cercana a la apófisis triangular maxilar hasta el borde alveolar del primer premolar de lado derecho, bien delimitado, de superficie lisa, mismo color que las mucosas adyacentes, de consistencia firme, asintomático a la palpación, con extrusión de primer y segundo premolar. (Figura 1)

En la tomografía axial computarizada simple se muestra una lesión mixta: zonas hiperintensas e hipodensas a tejido blando, la cual se encuentra ocupando el maxilar de lado derecho (Figura 2), desde la apófisis piramidal, gran parte el seno maxilar y región alveolar desde canino a primer molar ipsilateral con desplazamiento de los mismos, expansión y perforación de la cortical vestibular. (Figura 3)

De acuerdo con las características clínicas y de imagen; el diagnóstico presuntivo correspondió a GCCG, por lo que se indicó toma de biopsia incisional la cual resultó compatible con GCCG. Para descartar un tumor pardo del paratiroidismo, se solicitan niveles de paratohormona, la cual se encontró dentro de parámetros normales.

Se inició el protocolo de infiltración intralesional descrito por Terry y Jacoway como sigue: se utilizó acetónido de triamcinolona en una dilución con lidocaína al 2% con epinefrina al 1:100000 una vez por semana, hasta completar 6 aplicaciones. Una vez concluido el protocolo se observó clínicamente una disminución de la lesión de un 30%. Los dientes involucrados en la lesión fueron tratados mediante terapia de conductos previo al tratamiento quirúrgico.

Bajo anestesia general balanceada, mediante un abordaje intraoral sobre la mucosa vestibular maxilar de lado derecho, se realizó la enucleación y el curetaje de la lesión, al realizar el abordaje fue visible una tumoración de color rojo pardo, bien delimitada del tejido óseo circundante, por lo que se realiza la remoción completa de dicha entidad abarcando regiones anatómicas comprendidas entre el cuerpo del maxilar, seno maxilar y la apófisis palatina del mismo hueso. (Figura 5)

Se muestra una tomografía computarizada de control a seis meses, donde se observa datos de remodelación ósea y neoformación de tejido óseo a la altura del seno y del cuerpo del maxilar, sin datos de recidiva de la patología asociada. Actualmente la paciente se muestra asintomática, sin datos de deformidad facial, ni fístula oro antral. (Figura 6).

DISCUSION

Dolonmaz y cols.,²¹ publicaron una serie de 7 pacientes con GCCG tratados mediante infiltración intralesional con 3.5ml de acetónido de triamcinolona (Kenacort – A) + 3.5 ml de bupivacaína al 0.5% con epinefrina al 1:200000, semanalmente, hasta completar seis aplicaciones, siguiendo de manera estrecha el protocolo de Terry y Jacoway, reportando una resolución completa y osificación en 4 pacientes, el resto de los pacientes no presentaron resolución absoluta, pero si una disminución considerable del tamaño de la lesión; por lo que posteriormente realizaron curetaje quirúrgico y en el seguimiento a dos años, no reportan recidivas. No se reportaron efectos secundarios en ningún paciente por el uso de los esteroides.

Rachmiel y cols.,²² Reportaron el caso de una paciente de 24 años de edad con un GCCG agresivo, en la que realizaron una combinación de inyecciones intralesionales de Kenacort – A + lidocaína al 2% y epinefrina al 1:100000, a una dosis de 1 ml por cada centímetro de radiolucidez de la lesión; determinada por una ortopantomografía, por un tiempo de 6 semanas + espray nasal de calcitonina a 200 UI diariamente por tres meses. Tres meses posteriores realizaron el curetaje quirúrgico con osteotomía periférica, preservando la continuidad de la mandíbula y los órganos dentarios y colocación de injerto autólogo de cresta iliaca en el mismo tiempo. En el control a los 5 años no se observaron datos de recidiva de la lesión.

Nogueira y cols.,²³ describieron 21 casos de GCCG en el maxilar y mandíbula (10 lesiones agresivas y 11 lesiones no agresivas) tratados con infiltraciones intralesionales de hexacetónido de triamcinolona (20mg/ml) diluida en una solución anestésica de lidocaína al 2% con epinefrina al 1:200000 en una proporción 1:1. 1 ml de solución fue infiltrado por cada 1 cm del área radiolúcida de la lesión, con un total de 6 aplicaciones, una cada semana. Los resultados que obtuvieron fueron: 2 pacientes mostraron una respuesta negativa y requirieron resección quirúrgica, 4 mostraron respuesta moderada y 15 respondieron favorablemente. En 8 de los 19 que demostraron respuesta de moderada a favorable; requirieron osteoplastia para reestablecer la estética facial.

CONCLUSIONES

El uso de terapias coadyuvantes a la cirugía, como la infiltración de corticoesteroides intralesionales es una alternativa útil para el manejo del granuloma central de células gigantes, ya que se ha observado que disminuye el tamaño de la lesión inicial; lo que repercute en el procedimiento quirúrgico, esperando un transquirúrgico más conservador. En este caso, se indicó la administración de triamcinolona intralesional siguiendo el protocolo de Jacoway, logrando una reducción del tamaño de la lesión, que permitió una enucleación quirúrgica conservadora sin complicaciones y actualmente la paciente presenta una evolución adecuada, con formación de tejido óseo en el lecho del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, World Head Organization of Tumours, pathology and genetics, head and neck tumours, IARC Press, 4ta Edición, 2017, Lyon Francia.
- 2.-de Lange J, Van den Akker HP, Klip H, Incidence and disease free survival after surgery therapy of central giant cell granulomas of the jaw in the Netherlands: 1990 – 1995. *Head Neck* 26: 792, 2004.
- 3.-Jaffe HL, Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cysts and fibrous dysplasia of the jaws bones. *Oral Surg* 61: 159 – 175, 1953.
- 4.-Brennan PA, Schliephake H, Ghali GE, Cascarini L, Maxillofacial Surgery, 3rd Edition, Elsevier Saunders, 2017, St. Louis Missouri, USA.
- 5.-Worth HM, Principles and practice of oral radiology interpretation, Chicago, 1963, Year Book Medical Publishers.
- 6.-Chuong R, Kaban LB, KozaKewich H, et al, Central giant cell lesions of the Jaws: a clinicopathologic study, *J Oral Maxillofac Surg* 44: 708 – 713, 1986.
- 7.-Flanagan AM, Nui B, Tinkler SM, et al, The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts, *Cancer*, 62: 1139 – 1145, 1988.
- 8.-Rawashdeh MA, Batainch AB, Al – Khateeb T, Long term clinical and radiological outcomes of durgical Management of central giant cell granuloma of the maxilla, *Int J Oral Maxillofac Surg*; 35: 60 -66, 2006.
- 9.-De Lanje J, Van Den Akker HP, Van Den Berg H, 2007 Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literatura with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104: 603 – 615.
- 10.-Whitaker SB, Waldron CA (1993) Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 75: 199 – 208.
- 11.-Tarsitano A, Del Corso G, Pizzigallo A, Marchetti C, Aggressive central giant cell granuloma of the mandible treated with conservative surgical enucleation and interferón alfa a2: complete remission with long term follow up, *J Oral Maxillofac Surg* 73: 2149 – 2154, 2015.
- 12.-Abdo EN, Alves LC, Rodrigues AS, et al, Treatment of central giant cell granuloma with intralesional corticoesteroid, *Br J Oral Maxillofac Surg* 43: 74 -76, 2005.
- 13.-De Giorgi U, Verweiji J, (2005) Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: where do w ego from here? *Mol Cancer Ther* 4: 495 – 501.
- 14.-Progel MA, Regezi JA, Harris ST, et al, Calcitonin tratment for central giant cell granulomas of the mandible: reporto f two cases, *J Oral Maxillofac Surg*; 57: 848 – 853, 1999.

15.-Goldman KE, Marshal MK, Alessandrini E, et al, Complications of alpha – interferon therapy for aggressive giant cell lesions of the maxilla, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100 (3): 285 -291, 2005.

16.-Chawla S, Henshaw R, Segar L, et al, Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone: interim análisis of an open label, parallel – Group, phase 2 study, Lancet Oncol, 14: 901 – 908, 2013.

17.-Schreuder WH, Van de Berg H, Westermann AM, Peacock ZS, de Lange J, Phamrcological and surgical therapy for the central giant cell granuloma: a long – term retrospective cohort study, Journal of Cranio – Maxillo – Facial Surgery 45 (2017) 232 – 243.

18.-Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou NA, Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. J Endocrinol 2002: 175: 155 – 163

19.-Jacoway J, Howell F, Terry B (1988)-Central giant cell granuloma – an alternative to surgical therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 66; 572.

20.-Terry BC, Jacoway JR, Management of central giant cell lesions an alternative to surgical therapy, Oral Maxillofac Surg Clin North Am; 6: 579 – 600, 1994.

21.-Dolanmaz D, Esen-A, Mihmanli A, Isik K, Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature, Oral Maxillofac Surg (2016) 20: 203 – 209.

22.-Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M, Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw, Journal of Cranio – Maxillo – Facial Surgery 40 (2012) 292 – 297.

23.-Nogueira RLM, Teixeira RC, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhosrt SHB, Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant cell granuloma in 21 cases, Int J Oral Maxillofac Surg. 2010; 39: 1204 – 1210.

IMÁGENES



Figura 1. Fotografías faciales. A. Fotografía frontal: asimetría facial en tercio medio por aumento de volumen en región geniana. B. La deformidad facial es más evidente en la fotografía lateral tres cuartos, donde se aprecia la proyección aumentada del tercio medio facial.

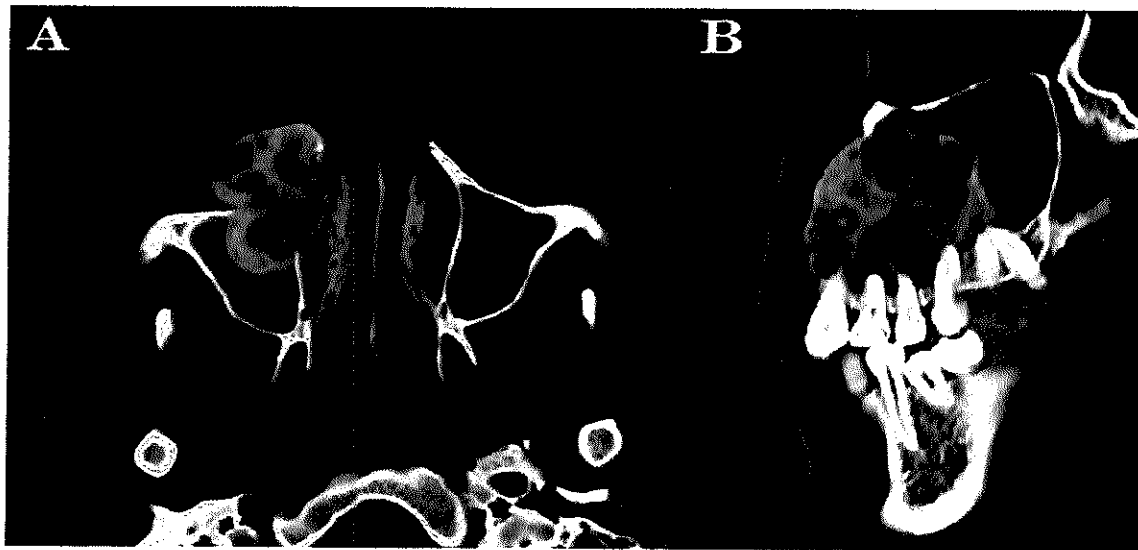


Figura 2. Tomografía computarizada simple. A: Corte axial donde se aprecia la patología de imagen mixta en la zona del seno maxilar. B. Misma lesión en corte sagital donde se aprecia ocupando casi por completa la porción anterior del seno maxilar y la relación con los dientes hasta molares maxilares de lado derecho.

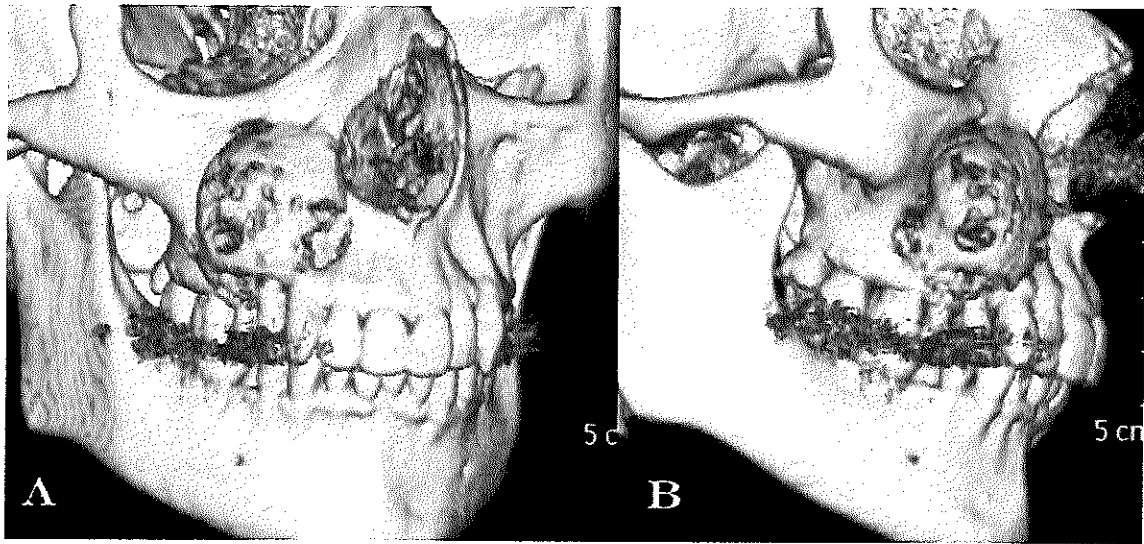


Figura 3. Reconstrucción volumétrica. A. Aspecto frontal de la lesión. B. Aspecto lateral, en ambas imágenes se aprecia el tamaño de la lesión, así como la perforación de corticales.

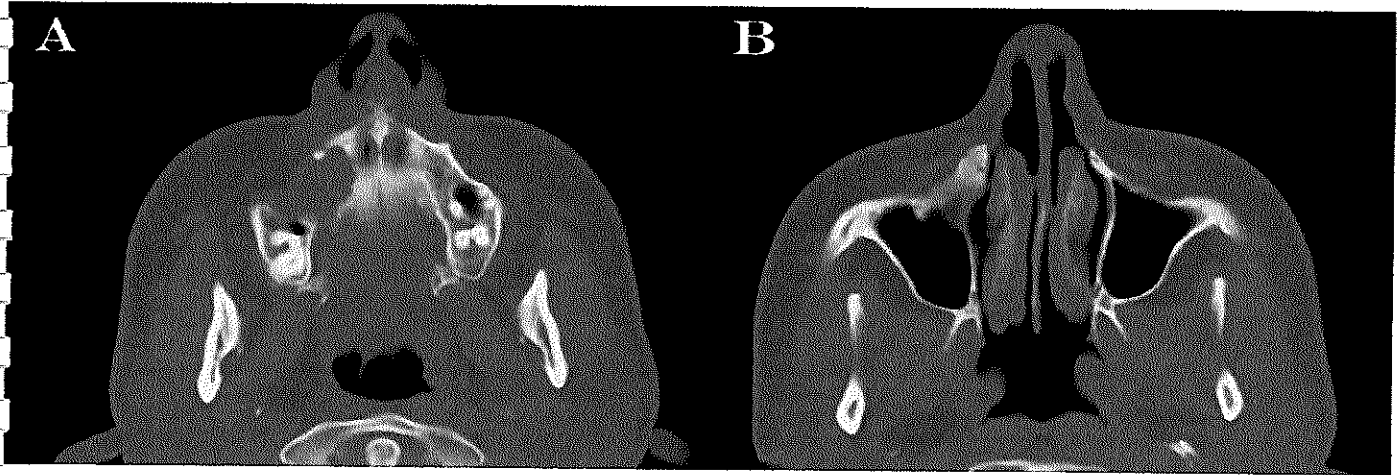


FIG 4. Tomografía de control dos meses posteriores a la cirugía. A: En corte axial a la altura del proceso alveolar maxilar y en B. A la altura del seno maxilar, en ambas imágenes se aprecia remodelación y proliferación de tejido óseo.

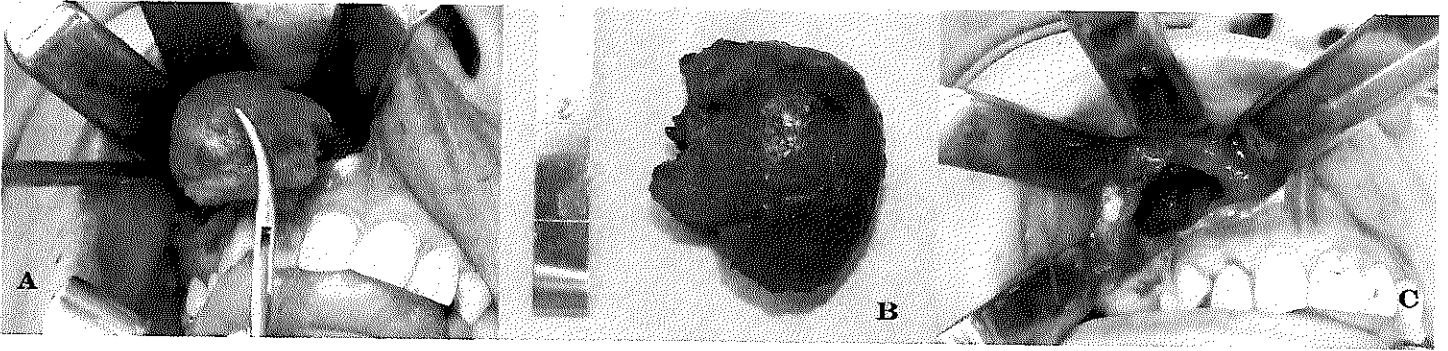


FIG 5. A: El retiro completo de la lesión a través del abordaje intraoral, B: El espécimen donde se muestra bien delimitado de color rojo pardo, C: lecho quirúrgico en el postquirúrgico inmediato.

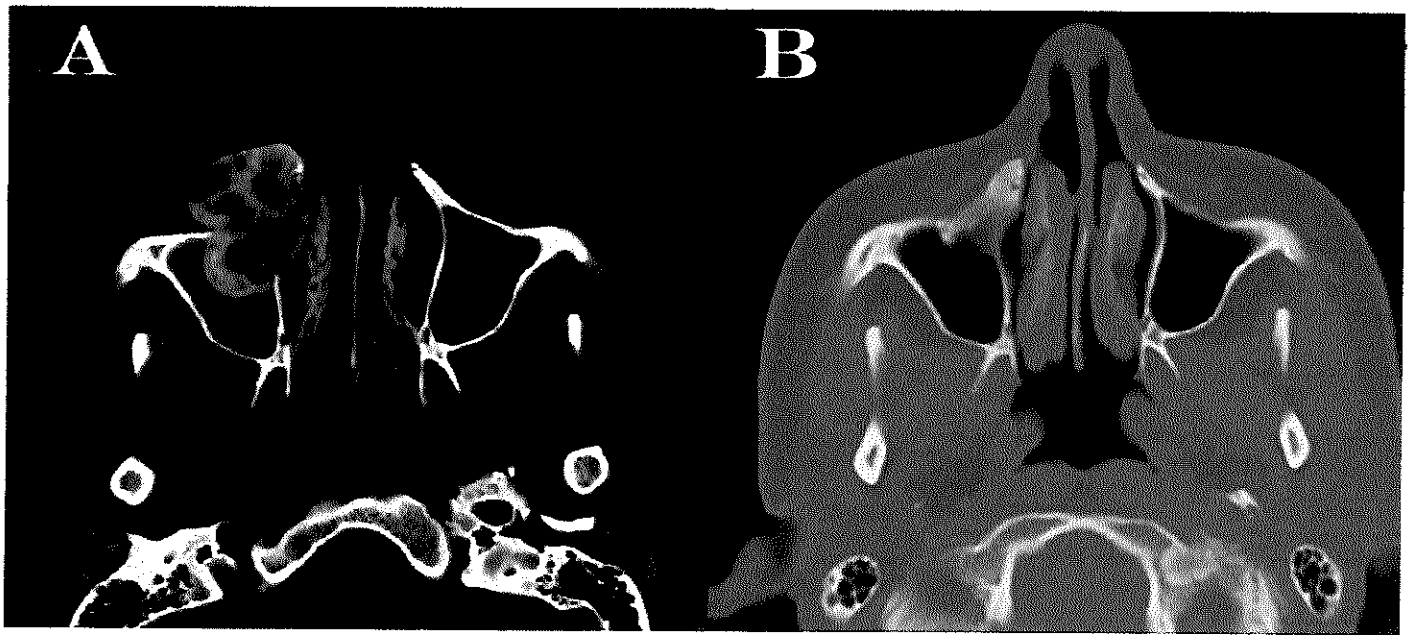


FIG 6, A: Tomografía computarizada de la lesión antes de ser removida quirúrgicamente, B: Tomografía de control a seis meses posterior a la enucleación y curetaje quirúrgico donde se aprecia neo formación y remodelación ósea.